

Гравитационная седиментация эритроцитов: эксперименты и теоретическая модель

Н.Н.Кизилова, В.А.Черевко

*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина,
пл. Свободы, 4, 61077, Харьков, Украина*

Представлены результаты численных расчетов задачи об оседании суспензии агрегирующих частиц на основе трехфазной модели, в которой учитывается захват и заперение жидкости в агрегатах. Приведены результаты экспериментальных исследований скорости оседания эритроцитов крови пациентов в норме и после добавления аллергенов. На основе теоретических расчетов и данных измерений получены показатели, которые могут быть использованы в медицинской диагностике.

Н.М.Кізілова, В.О.Черевко, **Гравітаційна седиментація еритроцитів: експерименти та теоретична модель.** Представлені результати чисельних розрахунків задачі про осідання суспензії агрегуючих частинок на основі трифазної моделі, в якій враховуються захват і замикання рідини в агрегатах. Приведені результати експериментальних досліджень швидкості осідання еритроцитів крові пацієнтів в нормі і після додавання алергенів. На основі теоретичних розрахунків і даних вимірювань отримані показники, які можуть бути використані в медичній діагностиці.

N.N. Kizilova, V.A.Cherevko, **Gravitational sedimentation of erythrocytes: experiments and a theoretical model.** The results of numerical calculations of sedimentation of aggregating particles suspension on the basis of a three-phase model are presented. The model takes into account fluid capture and locking in the aggregates. The results of experimental investigations of the erythrocyte sedimentation rate in normalcy and after addition of allergens are given. On the basis of theoretical calculations and experimental data some indexes useful for medical diagnostics are obtained.
2000 Mathematics Subject Classification: 76T20, 83C55.

Введение

Исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) крови является одним из самых распространенных клинических тестов. Оседание эритроцитов определяется скоростью образования эритроцитарных агрегатов, а

скорость агрегатообразования существенно изменяется при различных заболеваниях [1]. Изменения состава крови, приводящие к снижению поверхностного заряда эритроцитов, ведут к ускорению агрегации, а изменения, приводящие к переходу эритроцитов от формы двояковогнутого диска к сфере или полусфере, снижают агрегацию. Скорость v оседания одиночной клетки можно оценить, используя обобщенную формулу Стокса $v = \lambda \cdot \delta\rho \cdot g \cdot w^{2/3} \mu^{-1}$, где $\delta\rho = \rho_s - \rho_f$, ρ_s и ρ_f – плотности эритроцитов и плазмы, μ – вязкость плазмы, w – объем клетки, λ – коэффициент, учитывающий форму клетки, g – ускорение силы тяжести. Оценки по формуле Стокса показывают, что $v = 0.3 - 0.8$ мкм/с), поэтому в пробах крови тех животных, эритроциты которых не образуют агрегатов, оседания практически не наблюдается [1].

В разных странах приняты различные стандарты проведения теста СОЭ. В странах СНГ используются стеклянные трубки Панченкова длиной $L = 10$ см и внутренним диаметром $d = 1$ мм, которые заполняются артериальной кровью, взятой из пальца пациента. Диагностическим показателем считается высота h столбика чистой плазмы в верхней части трубки через 1 час после начала оседания. В странах Европы и США используются трубки Westergren и Wintrobe ($L = 20$ см, $d = 3$ мм), которые заполняются венозной кровью пациента, взятой из локтевой вены. Пробы крови, размеры трубок и время проведения тестов различны, так что сопоставление результатов по часовому показателю затруднительно. Для всех методик существуют рекомендации относительно диапазонов значений h , отвечающих норме или патологии, полученные эмпирическим путем. Однако специально проведенные эксперименты показали, что в 27-28 % случаев повышенный показатель СОЭ по методу Westergren соответствует нормальным показателям СОЭ по Wintrobe [2].

Более информативным является регистрация динамических кривых оседания $h(t)$ каждые 10–15 мин в течение 1.5–2 часов (фракционная СОЭ) [3]. В последние годы разрабатываются промышленные установки для автоматической регистрации кривых $h(t)$ с помощью оптических методов, основанных на различии светопропускания чистой плазмы и крови (automated Erythrocyte Sedimentation Rate systems). Оптическая аппаратура малоинерционна и удобна для непрерывной регистрации динамических кривых [4–6]. Проведение теста СОЭ в центрифуге, снабженной фотоэлектрическим устройством для регистрации светопропускания, позволяет достичь существенного ускорения теста (10–20 мин вместо 1–2 ч) и, кроме этого, оценить содержание эритроцитов в крови по объему полученного в центрифуге осадка [7,8].

Для учета динамики начальных стадий процесса оседания предложены модификации стандартного показателя СОЭ, которые в медицинской литературе получили название «тест сигма–СОЭ», что подразумевает учет S–образной формы кривой $h(t)$ [9,10]. При этом диагностический показатель представляет собой среднее арифметическое пяти–шести значений h_j , измеренных через каждые 15–20 мин. Иногда в качестве весовых коэффициентов

для величин h_j используются показатели крови, такие как содержание гемоглобина в эритроцитах и концентрация некоторых белков плазмы. При этом ряд заболеваний можно диагностировать именно по величине сигма-СОЭ, в то время как обычный часовой показатель остается в пределах нормы [11].

Задача об оседании эритроцитов крови как суспензии агрегирующих частиц рассматривалась на основе двухфазной модели (эритроциты и плазма крови) в одномерной [12,13] и двумерной [14] постановках. Было показано, что время достижения максимальной скорости оседания, которое определяется из дифференциальных кривых $h'(t)$, является более информативным показателем для диагностики, чем стандартный часовой показатель.

Сближение эритроцитов, образование агрегата и ускоренное оседание более крупных агрегатов приводит к неустойчивости гравитационной седиментации по отношению к малым возмущениям начального однородного распределения клеток [13,14]. Так, если в начале оседания в верхней части трубки образуется крупный агрегат, то он будет оседать с существенно большей скоростью, чем малые агрегаты, укрупняясь и все более ускоряясь по мере объединения с последними [1]. В результате при проведении теста в нескольких трубках с порциями крови одного и того же пациента можно получить различные седиментационные кривые, отличающиеся динамикой и часовыми показателями [14]. При проведении теста СОЭ в центрифуге с 12 трубками Панченкова, заполненными кровью одного и того же пациента, различия в полученных кривых становятся еще более выраженными за счет действия неоднородного поля центробежных сил [7,8]. Неустойчивость оседания, проявляющаяся в различии седиментационных кривых, усиливается при заболеваниях, в частности, при остром инфаркте миокарда, в связи с чем было предложено использовать численные характеристики дифференциальных кривых $h'(t)$, такие как неоднородность скорости оседания, общее число и величины максимумов скорости, а также ряд других, как самостоятельные диагностические параметры [6]. В связи с этим в литературе обсуждается сама целесообразность проведения теста СОЭ в стандартной постановке [15]. Тем не менее, часовой показатель СОЭ существенно увеличивается при всех видах воспалительных заболеваний, инфаркте миокарда и новообразованиях, при наличии хронических заболеваний, что делает его таким же важным неспецифическим диагностическим показателем, как и температура тела.

Теория, позволяющая дать физическое обоснование поведения и биомеханическую интерпретацию параметров седиментационных кривых, а также сравнить эффективность различных предложенных в литературе показателей сигма-СОЭ, в настоящее время отсутствует. Часовой показатель, как и вид кривых $h(t)$ и $h'(t)$ сильно зависит от начальной концентрации эритроцитов и геометрии трубки [12,13]. В соответствии с некоторыми методиками рекомендуется разводить пробу крови для достижения стандартной массовой концентрации эритроцитов $C = 0.35$, что в повседневной клинической практи-

ке не делается. Таким образом, актуальной является задача выявления такого диагностического показателя, который не зависит от используемого метода, условий проведения теста и индивидуальной концентрации эритроцитов в пробе крови. В данной работе приведены результаты собственных экспериментальных исследований и численных расчетов по модели крови как трехфазной суспензии агрегирующих частиц с целью получить искомый диагностический показатель.

1. Трехфазная модель суспензии крови.

Простейшая двухфазная модель крови включает твердую (эритроциты) и жидкую (плазма крови) фазы. При нормальных значениях кислотности рН плазмы осмотические явления несущественны и массообменом между фазами (обмен водой и белками между клеткой и плазмой через мембрану клетки) во время седиментации можно пренебречь. При этом в седиментационной трубке можно выделить три зоны (рис.1) [1]. В верхней части трубки имеется зона, состоящая только из фазы свободной жидкости (I), а в нижней – только из твердой фазы осевших клеток (III). Центральная часть трубки занята областью оседающих агрегатов (II), в которой присутствуют обе фазы. Граница раздела между зонами I и II визуальна различима, в то время как между зонами II и III – практически не видна. Довольно часто в экспериментах наблюдается, что граница раздела между зонами I и II несколько размыта, так что в центральной зоне визуальна и с помощью оптической аппаратуры можно выделить 2–3 подзоны (рис.1): спокойная верхняя подзона (II а), в которой клетки и небольшие агрегаты оседают независимо с примерно равными скоростями; центральная подзона потоков (II б), в которой имеются нисходящие и восходящие потоки плазмы с агрегатами, а оседание медленнее, чем в спокойной верхней подзоне; нижняя спокойная подзона (II в), в которой агрегаты не перемещаются с потоками плазмы, а расположены в виде эритроцитарного остова, при уплотнении которого в поле силы тяжести плазма отфильтровывается и устремляется в зону II б. Наличие и протяженность подзон сильно зависит от начальной концентрации клеток в пробе крови [1]. Для описания образования отдельных подзон необходимо усложнить модель и рассмотреть три фазы: свободную жидкость (фаза 1), частицы (фаза 2) и жидкость, захваченную частицами и запертую внутри агрегатов (фаза 3).

При образовании агрегата часть плазмы может остаться запертой внутри него и удерживаться за счет адсорбции. Даже после центрифугирования крови в образующемся эритроцитарном осадке содержится 2-4% запертой плазмы [13]. При гравитационном оседании доля запертой плазмы может быть значительно выше, в зависимости от поверхностного заряда и адгезивных свойств клеточной поверхности. Агрегаты, содержащие большую долю захваченной плазмы, существенно отличаются от компактных агрегатов, содержащих незначительный объем плазмы, в том числе, по оптическим свойствам [16].

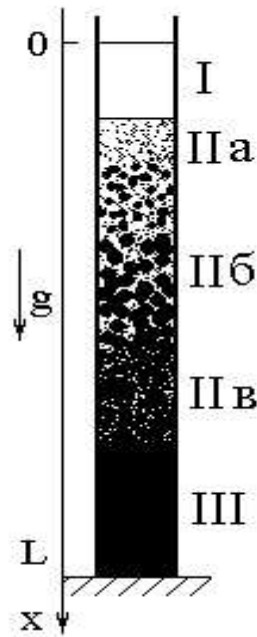


Рис.1: Распределение отдельных зон при оседании эритроцитов крови в вертикальной трубке.

Математическая модель крови как трехфазной суспензии изложена в работе [17] и базируется на термодинамической модели суспензии агрегирующих частиц, разработанной в [18,19]. Предполагается, что агрегаты могут образовываться в ходе столкновений частиц, сопровождающихся их слипанием. Процессы агрегации характеризуются функцией распределения $f(t, \vec{r}, v, \vartheta)$ такой, что $f(v, \vartheta) dv d\vartheta$ – это число агрегатов, находящихся в единице объема суспензии, имеющих объем $V \in [v, v + dv]$ и содержащих объем $\Theta \in [\vartheta, \vartheta + d\vartheta]$ запертой жидкости. При таком описании численная N , объемная H и истинная объемная C (без учета запертой жидкости) концентрации агрегатов будут, соответственно:

$$N(t, \vec{r}) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} f(t, \vec{r}, v, \vartheta) dv d\vartheta,$$

$$H(t, \vec{r}) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} v \cdot f(t, \vec{r}, v, \vartheta) dv d\vartheta,$$

$$C(t, \vec{r}) = \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} (v - \vartheta) \cdot f(t, \vec{r}, v, \vartheta) dv d\vartheta$$

При этом кинетика процессов агрегации описывается уравнением баланса для числа агрегатов N :

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \operatorname{div} (N \vec{u}^2) = \varphi \quad (1)$$

где φ – скорость образования агрегатов, u^2 – скорость движения агрегатов (второй фазы).

Законы сохранения массы и импульсов фаз можно записать в общем виде [17-19]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \operatorname{div} (\rho^\alpha \vec{u}^\alpha) &= \theta^\alpha \\ \rho^\alpha \frac{d_\alpha \vec{u}^\alpha}{dt} &= -\operatorname{div} \hat{P}^\alpha + \rho^\alpha \vec{f}^\alpha + \vec{R}^\alpha \end{aligned} \quad (2)$$

$$\rho^1 = (1 - H) \rho_f; \quad \rho^2 = C \rho_s; \quad \rho^3 = (H - C) \rho_f, \quad (3)$$

где значения $\alpha = 1, 2, 3$ соответствуют фазам свободной плазмы, частиц и запертой плазмы соответственно, \vec{u}^α и \hat{P}^α – скорости движения и тензоры напряжений фаз; ρ_s, ρ_f – истинные плотности частиц и жидкости; θ^α – скорости межфазного массообмена ($\theta^2 = 0$, θ^3 – скорость запираания жидкости в агрегатах, $\theta^1 = -\theta^3$); \vec{f}^α – плотности внешних массовых сил; \vec{R}^α – объемные силы межфазного взаимодействия.

Таким образом, массообмен возможен между фазами свободной и запертой в агрегатах жидкости (фазами 1 и 3). Условия несжимаемости фаз имеют вид [17-19]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial (1 - H)}{\partial t} + \operatorname{div} ((1 - H) \vec{u}^1) &= -\theta \\ \frac{\partial C}{\partial t} + \operatorname{div} (C \vec{u}^2) &= 0 \\ \frac{\partial (H - C)}{\partial t} + \operatorname{div} ((H - C) \vec{u}^3) &= \theta \end{aligned} \quad (4)$$

где $\theta = \theta^3 / \rho_f$.

Суммируя уравнения (4), получим условие несжимаемости суспензии:

$$\operatorname{div} ((1 - H) \vec{u}^1 + C \vec{u}^2 + (H - C) \vec{u}^3) = 0 \quad (5)$$

Выражения для тензоров напряжений фаз и сил межфазного взаимодействия имеют вид [18,19]:

$$\begin{aligned}
\hat{P}^1 &= [(p + p_H^1)(1 - H) - \mu_1 e_{kk}^1] \hat{\delta} - 2\mu_2 \hat{e}^1 \\
\hat{P}^2 &= [(p - p^1 - p^2 - p^3 - p_H^3)C - \mu_3 (e_{kk}^2 - \varsigma_{kk})] \hat{\delta} - 2\mu_4 (\hat{e}^2 - \hat{\zeta}^2) \\
\hat{P}^2 + \hat{\sigma}^2 &= [(p - p^1 - p^2 - p^3 - p_H^3)C - \mu_5 \varsigma_{kk}] \hat{\delta} - 2\mu_6 \hat{\zeta}^2 \\
\hat{P}^3 &= [(p - p_H^2 - p_H^3)(H - C) - \mu_7 e_{kk}^3] \hat{\delta} - 2\mu_8 \hat{e}^3 \\
\vec{R}^1 &= F(\vec{u}^2 - \vec{u}^1) - p\nabla H + p^1\nabla C \\
\vec{R}^3 &= D(\vec{u}^2 - \vec{u}^3) + (p - p_H^2)\nabla(H - C) + (p^3 + p_H^3)\nabla C
\end{aligned} \tag{6}$$

где $p_H^\alpha(C, H)$, $p_C^\alpha(C, H)$, $\mu_j(C, H)$ – термодинамические параметры, $\hat{\zeta}^2$ – тензор скоростей упругих деформаций фазы 2, F – коэффициент стокова сопротивления агрегата, движущегося в жидкости, D – коэффициент, описывающий проницаемость пористого каркаса осевших агрегатов для фильтрующей через него жидкости.

Предложенный подход к описанию агрегации и термодинамическая модель суспензии [18,19] использовались при расчетах группировки агрегатов эритроцитов в поле стоячей звуковой волны [13], гравитационного оседания агрегатов в сдвиговом потоке [20], течения суспензии в канале с проницаемыми стенками [21], оседания намагничивающихся агрегирующих частиц во внешнем однородном и неоднородном магнитном полях [14] и ряде других задач. Было показано хорошее соответствие теоретических расчетов результатам экспериментов по течению крови в щели ротационного вискозиметра [20], аппаратах для искусственной оксигенации крови [21] и многочисленным экспериментам по агрегации и оседанию клеток крови во внешних электромагнитных полях [14].

2. Одномерная задача об оседании агрегирующих частиц в вертикальной трубке.

Предполагая рассмотрение гравитационного оседания в квазиодномерной постановке, запишем уравнения, полученные после подстановки (3) и (6) в (2), в проекции на ось $0x$ (рис.1). Пренебрегая инерционными членами, вязкими напряжениями в фазах $\mu_j = 0$, а также полагая $p_C^{1,3} = p_H^{1,3} = 0$, $p_{C,H}^2 = p_{C,H}$, получим уравнения движения в виде:

$$\begin{aligned}
-(1 - H) \frac{\partial p}{\partial x} + (1 - H) \rho_f G + F(u^2 - u^1) &= 0 \\
-C \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\partial p_C C}{\partial x} + p_H \frac{\partial (H - C)}{\partial x} - F(u^2 - u^1) - \\
&\quad - D(u^2 - u^3) + C \rho_s G = 0 \\
-(H - C) \frac{\partial (p - p_H)}{\partial x} + D(u^2 - u^3) + (H - C) \rho_f G &= 0
\end{aligned} \tag{7}$$

Здесь $G = a + bx$ в случае поля центробежных сил, где коэффициенты a и b зависят от частоты вращения центрифуги и расположения трубки относительно оси вращения, и $G = g$ для гравитационного оседания.

Записывая (5) в проекции на ось $0x$ и учитывая условие непротекания суспензии на дне трубки, получим связь между скоростями фаз:

$$(1 - H) u^1 + C u^2 + (H - C) u^3 = 0 \quad (8)$$

Из (7), (8) получим выражения для скоростей фаз:

$$\begin{aligned} u^1 &= -\frac{H(1-H)}{F} \xi_1 + \frac{(H-C)^2}{D} \xi_2 \\ u^2 &= \frac{(1-H)^2}{F} \xi_1 + \frac{(H-C)^2}{D} \xi_2 \\ u^3 &= \frac{(1-H)^2}{F} \xi_1 + \frac{(H-C)(1-H+C)}{D} \xi_2 \end{aligned} \quad (9)$$

где $\xi_1 = C\delta\rho \cdot G + \partial [p_C C + p_H (H - C)] / \partial x$, $\xi_2 = \xi_1 - \partial p_H / \partial x$

Подставляя (9) в (1), (4), получим систему квазилинейных уравнений для определения неизвестных C, H, N . Введем вместо числовой концентрации N средний объем твердой фазы в агрегатах $w = C/N$ и из (1), (4), (9) получим систему квазилинейных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial w}{\partial t} + u^2 \frac{\partial w}{\partial x} &= -\frac{\varphi w^2}{C} \\ \frac{\partial H}{\partial t} + \gamma_1 \frac{\partial H}{\partial x} + \gamma_2 \frac{\partial C}{\partial x} + \gamma_3 \frac{\partial w}{\partial x} &= \theta \\ \frac{\partial C}{\partial t} + \gamma_4 \frac{\partial H}{\partial x} + \gamma_5 \frac{\partial C}{\partial x} + \gamma_6 \frac{\partial w}{\partial x} &= 0 \end{aligned} \quad (10)$$

где $\gamma_1 = u^1 - (1 - H) \partial u^1 / \partial H$, $\gamma_2 = -(1 - H) \partial u^1 / \partial C$, $\gamma_3 = -(1 - H) \partial u^1 / \partial w$, $\gamma_4 = C \partial u^2 / \partial H$, $\gamma_5 = u^2 + C \partial u^2 / \partial C$, $\gamma_6 = C \partial u^2 / \partial w$,

$$u^1 = \left[-H(1-H)/F + (H-C)^2/D \right] CG\delta\rho,$$

$$u^2 = \left[(1-H)^2/F + (H-C)^2/D \right] CG\delta\rho.$$

Вид зависимостей F, D, φ, θ от C, H, w может быть определен, например, с помощью теории размерностей, а безразмерные коэффициенты оценены на основе эмпирических данных [13,14,20,21]. В соответствии с результатами [13,17,19-21], для дальнейших численных расчетов примем

$$\begin{aligned} F &= \alpha\mu H(1-H)^{-\eta_1} (H/C)^{2/3} w^{-2/3} \\ D &= \beta\mu C(1-C/H)^{-\eta_2} w_0^{-2/3} \\ \varphi &= kHCw^{-2}, \quad p_{C,H} = 0 \end{aligned} \quad (11)$$

где w_0 – объем одиночной частицы, определяющий размер «зерна» пористой среды, образованной осевшими агрегатами, μ – вязкость свободной плазмы, $\alpha, \beta, k, \eta_1, \eta_2$ – коэффициенты, а k характеризует скорость агрегации частиц.

Начальные и граничные условия задачи (10) имеют вид:

$$\begin{aligned} 0 \leq x < L : \quad H(0, x) = H_0, \quad C(0, x) = C_0, \quad w(0, x) = w_0 \\ x = L, \quad t \geq 0 : \quad u^{1,2} = 0 \end{aligned} \quad (12)$$

3. Численное решение основной задачи и анализ результатов.

Система уравнений (10) гиперболическая, и ее решение можно получить методом характеристик. Рассмотрим подробнее случай гравитационного оседания ($G = g$). Тогда уравнения характеристик и условия на них примут вид:

$$\begin{aligned} \left(\frac{dx}{dt}\right)_1 &= u^2 \\ \left(\frac{dx}{dt}\right)_{2,3} &= \frac{\gamma_1 + \gamma_5 \pm \sqrt{(\gamma_1 - \gamma_5)^2 + 4\gamma_2\gamma_4}}{2} \end{aligned} \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= -\frac{\varphi w^2}{C} \\ \frac{1}{2}(A_1 + A_2)(1 \pm S) \left(S_{2,3} \left(\frac{dH}{dt} - \theta \right) + \gamma_2 \frac{dC}{dt} \right) + \\ &+ R_{2,3} \left(\frac{dw}{dt} + \frac{\varphi w^2}{C} \right) = 0 \end{aligned} \quad (14)$$

где $A_1 = H \partial u_s / \partial H - (1 - H) \partial u_f / \partial H$,
 $A_2 = C \partial u_s / \partial C + C \partial u_f / \partial C$, $A = A_1 + A_2$, $S_{2,3} = 1/2 (A_1 (1 \pm S) - A_2 (1 \mp S))$,
 $R_{2,3} = S_{2,3} \gamma_3 + \gamma_2 \gamma_6$, $S = \sqrt{A^2 - B/A}$,
 $B = 4C (\partial u_s / \partial H \cdot \partial u_f / \partial C - \partial u_s / \partial C \cdot \partial u_f / \partial H)$, $u_s = (1 - H)^2 C \delta \rho g / F$,
 $u_f = (H - C)^2 C \delta \rho g / D$, $u_s + u_f = u^2$.

Отсюда с учетом (11) получим:

$$\begin{aligned} A_1 &= -\frac{1 + (3\eta_1 + 5)H}{3(1-H)} u_s - \frac{(2 + \eta_2 C/H)(1-H)}{H-C} u_f \\ A_2 &= \frac{1}{3} u_s - \frac{(2 + \eta_2)C}{H-C} u_f \\ A &= -\frac{(\eta_1 + 2)H}{1-H} u_s - \left[\frac{2(1-H+C) + \eta_2 C/H}{H-C} \right] u_f \\ B &= \frac{4C}{H-C} \left[\frac{1 + (3\eta_1 + 5)H}{3H(1-H)} (2 + \eta_2) - \frac{(2 + \eta_2 C/H)}{3C} \right] u_s u_f \\ \gamma_2 &= \frac{H}{3C} u_s + \frac{(1-H)(2 + \eta_2)}{H-C} u_f \end{aligned} \quad (15)$$

Решение задачи (10)–(12) может быть получено методом характеристик. В соответствии с (13) наклон первого семейства характеристик определяется скоростью u^2 движения твердой фазы. Характеристика этого семейства, проходящая через начало координат ($t = 0, x = 0$), соответствует разрыву между зонами I и II [13,14]. У третьего семейства характеристик наклон отрицательный $(dx/dt)|_3 < 0$, и характеристика этого семейства, проходящая через точку $t = 0, x = L$, разделяет зоны II и III (рис.2). Наклон характеристик второго семейства $(dx/dt)|_2$ может быть как положительным, так и отрицательным, в зависимости от значений коэффициентов в (11) и начальной концентрации частиц в суспензии. Таким образом, возможны две картины распределения подзон зоны II и, соответственно, динамики оседания (рис.2а,б). Проводя оценки (12) с учетом (14), получим:

$$\begin{aligned} 1) \left(\frac{dx}{dt}\right)_2 > 0, & \quad 0 < H_0 < \frac{1}{\eta_1 + 3} \\ 2) \left(\frac{dx}{dt}\right)_2 < 0, & \quad \frac{1}{\eta_1 + 3} < H_0 < 1 \end{aligned} \quad (16)$$

В первом случае (16) при $t < t^*$ (рис.2а) существуют зоны чистой плазмы, подзоны свободно оседающих агрегатов, потоков и спокойная подзона, переходящая в компактную зону. При $t = t^*$ зона потоков исчезает. Концентрация агрегатов достаточно мала, чтобы они успевали оседать, не укрупняясь, на остов осевших частиц. При $t > t^{**}$ скорость перемещения границы раздела зон I и II достигает максимума и дальнейшее увеличение протяженности первой зоны обусловлено фильтрацией жидкости через остов осевших частиц и медленное уплотнение осадка.

Во втором случае (16) при $t = t^*$ исчезает зона свободно оседающих агрегатов (рис.2б). Объемная концентрация агрегатов настолько велика, что они образуют остов с большой пористостью, в порах которого происходит перемещение жидкости и вместе с ней отдельных небольших агрегатов. При $t < t^*$ и $t > t^{**}$ картина оседания та же, что и в первом случае.

Величина t^* – время достижения максимальной скорости оседания – может быть легко вычислена по измеренным седиментационным кривым. На основе двухфазной модели крови было показано, что величина t^* существенно зависит от скорости агрегации частиц и малочувствительна к значениям начальной концентрации C_0 частиц в пробе и эмпирических коэффициентов в зависимостях вида (11) [13]. Аналогичный вывод был получен для случая неоднородного поля сил [7,8]. Для двухфазной модели выражение для t^* можно получить в аналитической форме, что в рамках трехфазной модели невозможно без дополнительных упрощений, поэтому проведем расчет значений t^* в зависимости от значений H_0 и k при фиксированных остальных параметрах задачи (10)–(12). В качестве иллюстрации расчетные зависимости $t^*(H_0)$ и $t^*(k)$ при различных физиологических значениях H_0 и k приведены на рис.3а,б соответственно. Таким образом, и в случае агрегации эритроцитов с учетом записания плазмы в агрегате, величину t^* можно

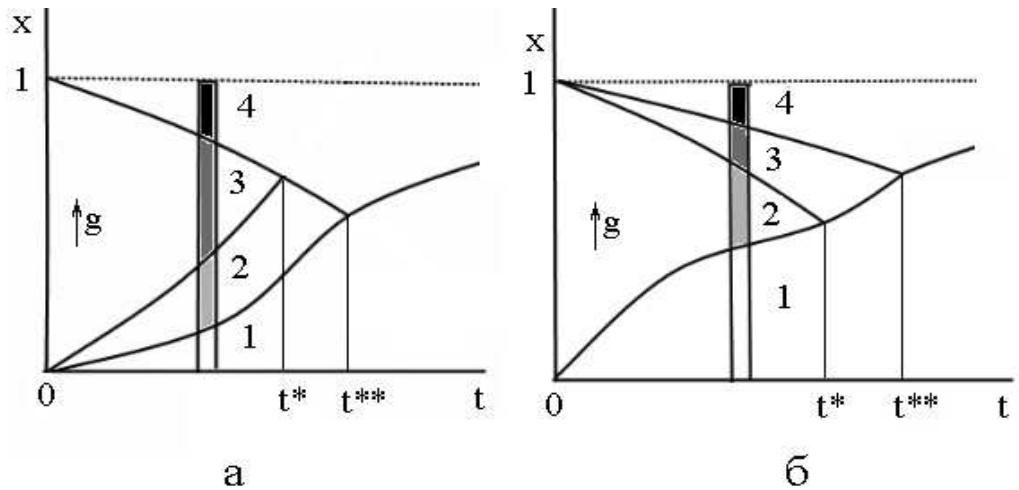


Рис.2: Картина характеристик задачи. а – при первом условии (16); б – при втором условии (16).

рекомендовать в качестве удобного диагностического показателя, который слабо зависит от концентрации эритроцитов и агрегатов в исходной пробе крови, а определяется, в основном, агрегационной способностью клеток, величина которой существенно меняется при заболеваниях.

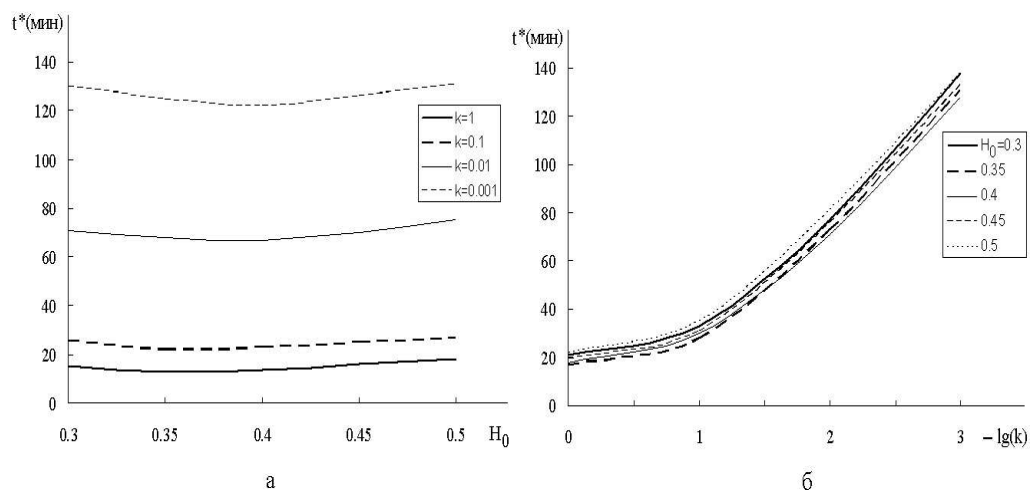


Рис.3: Зависимость времени достижения максимальной скорости оседания от скорости агрегации частиц k при разных значениях начальной концентрации агрегатов.

4. Экспериментальное исследование СОЭ.

Измерения проводились на базе лаборатории аллергологии Института дерматологии (г.Харьков). Использовались пробы венозной крови пациентов, которые обращались в лабораторию для проведения теста на аллергию к назначенным им лекарственным препаратам. Для предотвращения

свертывания кровь стабилизировалась цитратом натрия в стандартном соотношении (4:1), а в отдельные порции крови добавлялись аллергены. Чаще всего при наличии у пациента аллергии на препарат в пробе наблюдается значительное ускорение оседания (повышенная СОЭ), иногда замедление, но, в любом случае, реакция на добавление аллергена была выражена. Порции нативной крови и крови с добавленными аллергенами набирались в трубки Панченкова и размещались вертикально. Седиментационные кривые строились путем измерений величины h в каждой из трубок каждые 10 мин (ФРОЭ). Кроме этого, для выяснения возможности проведения СОЭ с использованием малых доз крови, тест параллельно проводился в микрокапиллярах ($L = 5$ см, $d = 0.5$ мм). Всего было исследовано более 87 проб крови 9 пациентов, для которых обнаружены сходные закономерности. Типичные зависимости $h(t)$ и $h'(t)$, полученные для проб крови пациента в стандартных и микрокапиллярах, приведены на (рис.4а,б) и (рис.5а,б) соответственно.

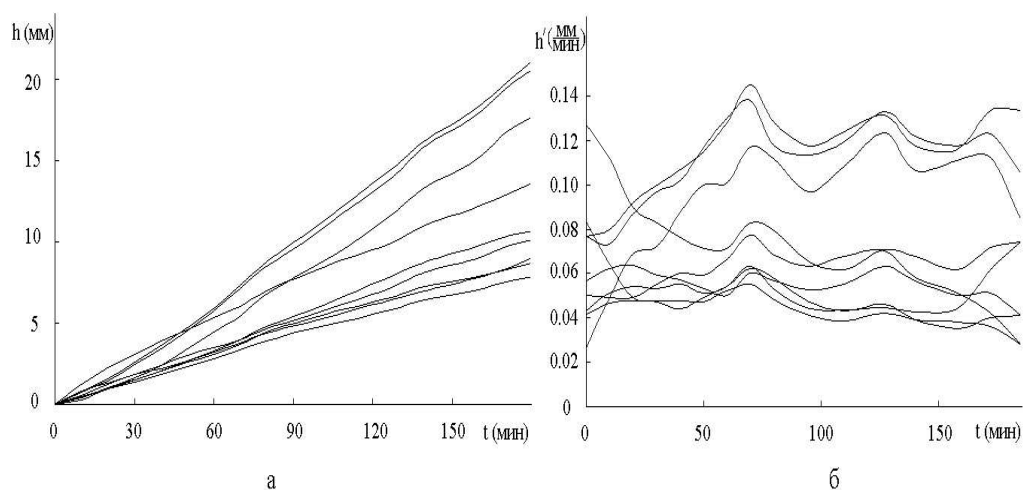


Рис.4: Результаты измерения кривых $h(t)$ (а) и дифференциальных кривых $h'(t)$ (б) при проведении теста СОЭ для крови одного и того же пациента в нескольких трубках Панченкова одновременно.

Во-первых, была обнаружена различная динамика седиментационных кривых проб крови одного испытуемого. На рис.4а приведены динамические кривые $h(t)$, полученные в результате проведения теста СОЭ для крови одного и того же пациента в нескольких трубках. Кривые отличаются между собой по часовому показателю, что можно объяснить неустойчивостью процесса седиментационного оседания суспензии агрегирующих частиц.

При всех различиях седиментационных кривых на дифференциальных кривых времена достижения первого максимума скорости оседания расположены в достаточно узком диапазоне значений (на рис. 4 для 9 проб это $t^* \in [69.5, 72.5]$ мин). Таким образом, значения t^* более информативны, чем стандартные показатели динамических кривых. На основе предложенной

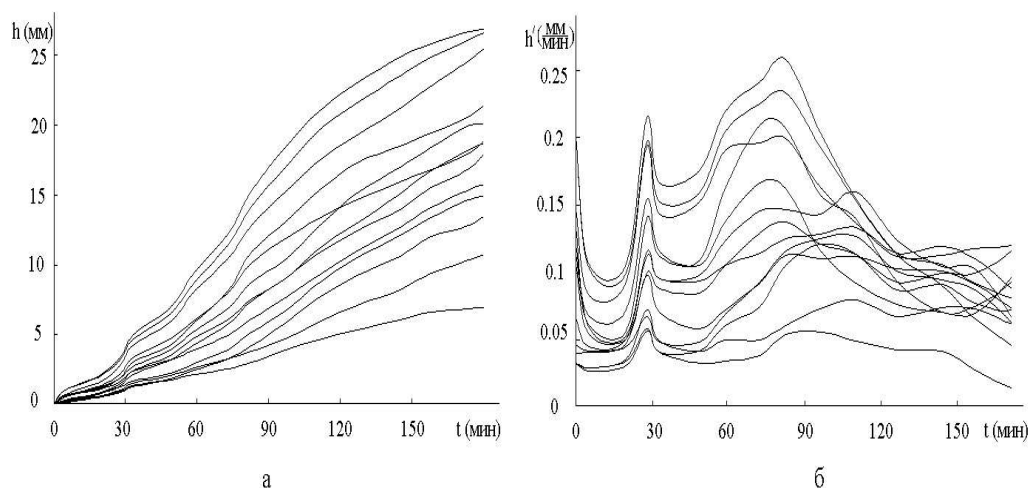


Рис.5: Результаты измерения кривых $h(t)$ (а) и дифференциальных кривых $h'(t)$ (б) при проведении теста СОЭ в микрокапиллярах.

модели, такие показатели как наличие, величина и время достижения следующего пика скорости оседания также могут быть успешно интерпретированы и использованы для диагностики (рис.4б).

Аналогичные зависимости $h(t)$ и $h'(t)$, полученные для проб крови того же пациента при оседании ее в микрокапиллярах, приведены на рис.5. Исследование дифференциальных кривых показывает, что первый пик скорости достигается раньше, более выражен и имеет меньший разброс по времени (рис.4б), чем на кривых, полученных в капилляре Панченкова (рис.5б). Таким образом, диагностическая информация может здесь быть получена быстрее, точнее и путем использования меньшего объема крови пациента. При проверке наличия аллергии на несколько аллергенов или лекарственных веществ, это даст возможность использовать небольшой объем артериальной крови из пальца, что значительно упрощает процедуру проведения теста и уменьшает степень ее болезненности для пациента.

5. Заключение.

На основании численных расчетов по одномерной модели оседания трехфазной суспензии агрегирующих частиц и результатов экспериментов по оседанию нативной стабилизированной крови и проб крови с добавлением аллергенов в стандартных капиллярах Панченкова и в микрокапиллярах можно сделать следующие выводы:

1. Процесс оседания эритроцитов является неустойчивым, так что при проведении теста в нескольких трубках с пробой крови одного человека получаются различные динамические кривые и разные значения часового показателя.

2. Биомеханическая интерпретация параметров кривых оседания может быть успешно проведена на основе математической модели крови как

суспензии агрегирующих частиц.

3. Однозначную оценку агрегационной способности эритроцитов можно получить путем регистрации времени достижения максимальной скорости оседания. Это параметр можно рекомендовать для клинической диагностики.

4. Закономерности оседания крови в стандартных и микрокапиллярах различаются временными показателями, однако в обоих случаях время достижения максимальной скорости оседания однозначно характеризует агрегационную способность эритроцитов. При этом в микрокапиллярах первый пик скорости достигается раньше, выражен значительно и имеет меньший разброс по времени, чем в стандартных капиллярах Панченкова. Следовательно, тест СОЭ можно проводить быстрее, точнее и с использованием малых объемов крови пациента, регистрируя кривые оседания в микрокапиллярах.

Детализацию расположения и протяженности отдельных зон в столбике крови, появление размытой границы раздела кровь-плазма и ускорение оседания после остановки можно описать только в рамках трехфазной модели суспензии, учитывающей захват жидкости в агрегатах. Соответствующие параметры седиментационных кривых могут служить дополнительными диагностическими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Реология крови. М.: Медицина. - 1982. - 272С.
2. Gilmour D., Sykes A.G. Westergren and Wintrobe methods of estimating ESR compared. // British Med.J. - 1951. - v.22,N12. - P.1496-1497.
3. Гавалов С.М. К механизму фракционной реакции оседания эритроцитов (ФРОЭ). // Сов. медицина. -1957. - №8. - С.62-66.
4. Singh M., Meryappan A., Ramachandran N., Sivaram B.M. Erythrocyte distribution profiles during sedimentation as determined by helium-neon laser light. // Med.Biol.Eng.Comput. - 1980. - v.18,№7. - P.391-395.
5. Muralidharan E., Tateishi N., Maeda N. A new laser photometric technique for the measurement of erythrocyte aggregation and sedimentation kinetics. // Biorheology. - 1994. - v.31,№3. - P.277-285.
6. Воейков В.Л. Дмитриев А.Ю. О биофизических механизмах реакции оседания эритроцитов. // Биофизика - 1998. - Т.43,вып.4. - С.575-579.
7. Дацок О.М., Жолонский Е.Н., Кизилова Н.Н. Анализ оседания эритроцитов в неоднородном поле сил. // Электроника и связь. - 2002. - №15. - С.145-149.

8. Дацок О.М., Жолонский Е.Н., Кизилова Н.Н. Двухфазная модель оседания эритроцитов в неоднородном поле сил // Вестник ХГПУ. - 2002. - №135. - С.61–66.
9. Pawlotsky Y., Bourel M. Vitesse de sedimentation et Sigma VS en medicine interne. // Ann. Med. Interne (Paris). - 1976. - v.127. - P.698–702.
10. Pawlotsky Y., Goasguen J. An erythrocyte sedimentation rate adjusted for the hematocrit and hemoglobin concentration. // Amer. J. Clin. Pathol. - 2004. - v.122. - P.802–810.
11. Шади Исса, Свирид С.Г. Сигма-СОЭ у больных микотической экземой. // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2003. - №4. - С.23–24.
12. Лосев Е.С. К гидродинамической теории оседания эритроцитов // Мех. композит. матер. 1980. - №1. - С.136–141.
13. Лосев Е.С. Некоторые задачи гидромеханики суспензий с переменной плотностью: приложение к крови. Дисс. ... канд. физ.-мат. наук. М., - 1984. - 135с.
14. Кизилова Н.Н. Влияние некоторых физических полей на механические процессы в биологических тканях. - Дисс. ... канд. физ.-мат. наук. - Харьков:ХГУ. - 1993. - 161с.
15. Jurado R.L. Why shouldn't we determine the erythrocyte sedimentation rate? // Clinical Infectious Diseases. - 2001. - vol.33. - P.548-549.
16. Науменко Е.К. Влияние агрегации эритроцитов на рассеивающие свойства крови. // Журн. прикл. спектроск. - 2003. - т.70, №3. - С. 375–380.
17. Лосев Е.С. Моделирование оседания агрегирующих частиц. // Изв. АН СССР. Сер.МЖГ. - 1983. - №3. - С.71–78.
18. Попель А.С., Регирер С.А., Шадрина Н.Х. Об уравнениях кинетики агрегационных процессов в суспензиях. //ПММ.-1975.-т.39(5) - С.130–143.
19. Регирер С.А., Шадрина Н.Х. О моделях тиксотропных жидкостей. ПММ. - 1978. - т.42, №5. - С.856–865.
20. Лосев Е.С., Нетребко Н.В., Орлова И.В. Гравитационное оседание агрегирующих частиц в сдвиговом потоке. // Известия АН СССР. Сер. МЖГ. - 1989. - №2. - С.95–98.
21. Лосев Е.С., Пичугина И.А., Регирер С.А. Течение суспензии в плоском канале с пористыми стенками. // Известия АН СССР. Сер. МЖГ. - 1987. - №6. - С.37–43.

Статья получена: 20.10.2009; окончательный вариант: 10.11.2009;
принята: 15.11.2009. © Кизилова Н.Н., Черевко В.А., 2009