

СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ - ЗА И ПРОТИВ

А.В. Ершов

ФГАОУ ВО «Первый Медицинский университет им И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
НИИ общей реаниматологии ФНЦ РР, г. Москва, Россия

Резюме

В статье приводится анализ диагностической ценности исследования скорости оседания эритроцитов, анализируется влияние внешних и внутренних факторов на результаты данного анализа для изучения его чувствительности и специфичности, а также диагностической значимости в современной медицине. Приведены данные литературы, отражающие особенности факторов влияющих на изменение показателей СОЭ у разных групп пациентов.

Ключевые слова: скорость оседания эритроцитов, лабораторная диагностика.

DOI: 10.58953/15621790_2022_13_47

ESR: PRO AND CONTRA

A.V. Ershov

I.M. Sechenov First Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
Research Institute of General Resuscitation, Federal Scientific and Practical Center of the Russian Republic, Moscow, Russia

Abstract.

The article provides an analysis of the diagnostic value of the erythrocyte sedimentation rate in therapy. The influence of external and internal factors on the results of this analysis is also investigated to study its sensitivity and specificity, as well as its usefulness in modern medicine. The results of studies reflecting the characteristics of the factors influencing the change in ESR in different groups of patients are shown.

Keywords: erythrocyte sedimentation rate, laboratory diagnostics.

Введение

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) на данный момент является одним из самых широко распространенных маркеров воспаления в Российской Федерации. Биернаки в своем исследовании обнаружил взаимосвязь между скоростью оседания эритроцитов и количеством фибриногена в крови, что и положило начало к клиническому применению этого исследования [23].

Измерение СОЭ основано на свойстве агрегатов осаждаются на дне сосуда с образованием монетных столбиков из эритроцитов, склеенных плоской частью друг с другом. В нашей стране с начала XX века и по сей день исследование СОЭ проводится в основном по методу Панченкова. В ходе выполнения исследования капиллярная кровь разводится цитратом натрия в концентрации 38,8 г/л в отношении 4:1, и помещается в стеклянный сосуд с внутренним диаметром 1 мм и длиной 100 мм, результаты замеряют через 60 минут [2].

Данный метод используется и до сих пор, хотя

и имеет ряд недостатков, обусловленных высокой чувствительностью к влиянию неспецифических факторов: качество капилляра и цитрата натрия, правильность разведения капиллярной крови, нарушение техники забора крови.

Методы определения СОЭ

За рубежом и во многих лабораториях РФ эталонным исследованием СОЭ считают метод Вестергрена, принятый Международным комитетом по стандартизации в гематологии (ICSH – International Committee for Standardization in Hematology). Исследование проводят при температуре 37,0°C, цельную венозную кровь разводят цитратом натрия в концентрации 38,8 г/л в отношении 4:1 и помещают в стеклянный сосуд с внутренним диаметром 2,55±0,15 мм и длиной 300 мм. Результаты фиксируют через 60 минут. Данный метод считается эталонным, за счет более высокой чувствительности в отличии от метода Панченкова, хотя тоже имеет свои недостатки в виде высокой вариабельности результатов,

длительности исследования и невозможности использования той же пробы, что и для гематологического анализа из-за различий пробоподготовки [15].

В настоящий момент клиническое значение СОЭ пересматривается в связи с тем, что имеется большое количество факторов, которые могут повлиять на результаты исследования и, для правильной оценки изменений СОЭ требуется знать причины, которые могут повлиять на них. Проблема интерпретации анализа состоит в разнообразии физико-химических факторов, которые могут встречаться в норме и патологии и изменять значение СОЭ, но не иметь отношение к воспалению. Для точного понимания клинической важности анализа требуется хорошо понимать механизм агрегации эритроцитов.

Факторы, влияющие на результат определения СОЭ

Механизм оседания эритроцитов до сих пор до конца не изучен. Имеется несколько теорий, проливающих свет на механизм данного процесса. Наибольшую поддержку получила теория Рухенстрота-Бауера, согласно которой в норме эритроциты, находящиеся в движении кровотока, отталкиваются друг от друга за счет отрицательного заряда [1]. Вне кровеносных сосудов при охлаждении запускается механизм агрегации эритроцитов, и они начинают собираться в агломераты по причине адсорбции на них фибриногена и глобулинов, несущих положительный заряд и снижающих силу взаимного отталкивания эритроцитов. Образовавшиеся агломераты в виде монетных столбиков под силой гравитации начинают оседать. Отрицательный заряд эритроцитов обусловлен наличием сиаловых кислот в стенке мембраны. Величина заряда обусловлена возрастом эритроцитов, поэтому при возрастании количества ретикулоцитов СОЭ будет снижаться. Так как эритроциты в физиологических условиях имеют отрицательный заряд, при оседании на них высокомолекулярных белков с положительным зарядом, эритроциты теряют заряд, и перестают отталкиваться друг от друга, и с этого момента начинается агрегация [10].

В исследовании Н. Утемуга провели линейный регрессионный и корреляционный анализ для определения взаимосвязи между СОЭ и белками плазмы. Для исследований были взяты образцы пациентов амбулаторного и стационарного профиля из разных отделений для изучения влияния различных острых и хронических заболеваний на значения СОЭ. По результатам исследования отмечено, что фибриноген и иммуноглобулины (IgG, IgA, IgM) оказывают значительное влияние на СОЭ из-за наличия положительного заряда. С другой стороны, фракция, состоящая

из гаптоглобина и церулоплазмينا не имеет заряда, но тоже оказывает влияние на уровень СОЭ также как и альбумин, который имеет отрицательный заряд. Наличие отрицательного заряда С-реактивного белка согласно данным исследования не оказало влияния на СОЭ. Таким образом, исследователи пришли к выводу что электростатические факторы сами по себе не являются факторами, влияющими на СОЭ [21].

Количество эритроцитов в периферической крови также значимо влияет на скорость оседания эритроцитов. При полицитемии уровень СОЭ будет снижен за счет большого количества эритроцитов в плазме, что вызывает удлинение процесса агрегации. Следует учитывать, что при наличии патологической формы и размеров эритроцитов, клеткам будет сложнее связываться друг с другом, что повлияет на время оседания эритроцитов. Макроцитарные эритроциты за счет увеличенного веса, в сравнении с нормоцитами, будут оседать быстрее.

Важную роль играет вязкость плазмы: при сниженном значении гематокрита вязкость плазмы будет меньше, и оседать эритроциты будут быстрее. Помимо этого, на скорость оседания эритроцитов влияет рН крови и температура окружающей среды. Так как основную роль в агрегации играют белки, то изменение их концентрации и конфигурации будет напрямую влиять на скорость оседания эритроцитов [20].

В еще одном исследовании было доказано, что избыток парапротеинов влияет на образование агрегатов за счет увеличения вязкости плазмы. Помимо этого, на скорость оседания эритроцитов влияют и отрицательно заряженные белки такие как альбумин, токсины. Данный эффект связан с опосредованным влиянием альбумина и токсинов на уровень фибриногена и иммуноглобулинов, тем самым «притупляя» эффект белков острой фазы воспаления — фибриногена и иммуноглобулинов [21]. Следовательно, можно сделать промежуточный вывод, что на уровень СОЭ существенно влияет диспротеинемия, выраженность влияния которой зависит от множества часто взаимоисключающих факторов, что, безусловно, невозможно одновременно учесть. Такая зависимость СОЭ от подобного явления значительно снижает диагностическую ценность параметра в клинической практике.

Более того, при различных внешних и внутренних факторах воздействия эритроциты начинают быстрее или медленнее формировать агломераты и оседать. В плазме крови имеются белки, содержащие положительный заряд, который и притягивает белок к отрицательно заряженному эритроциту, а также блокаторы оседания такие как: ингибитор лизоцима, жирные и желчные кислоты [20]. Так, например, любое состо-

яние организма, повышающее уровень фибриногена в физиологическом состоянии или при болезни, будет проявляться увеличением СОЭ: беременность, сахарный диабет, почечная недостаточность, коллагенозы и злокачественные новообразования [8]. Этот факт существенно ограничивает диагностическую целесообразность исследования СОЭ при оценке воспаления на фоне перечисленных состояний, процессов и нозологических форм.

Изменение СОЭ при различных заболеваниях

На данный момент скорость оседания эритроцитов ассоциируется в клинической практике с выраженностью острого воспаления, поскольку параметр ориентируется на агрегацию эритроцитов, вызванную повышением уровня белков (в частности фибриногена) острой фазы воспаления и/или токсинов. По-прежнему, скорость оседания эритроцитов играет роль в диагностическом алгоритме заболеваний ревматологического профиля, а также последующим наблюдении за активностью хронических заболеваний, анализов факторов риска или мониторинге реакции на терапию [11,22].

СОЭ традиционно является диагностическим тестом ревматоидного артрита, но используется и для определения стадии заболевания. С развитием более специфических методов оценки, данный анализ является показателем активности процесса или ответа на выбранную терапию только у нескольких заболеваний: болезни Ходжкина, ревматоидного артрита, височного артериита и височной полимиалгии. Клинически точно определить ответ на выбранную терапию с помощью мониторинга СОЭ не получится и поэтому оптимальнее проводить контроль уровня белков острой фазы (в том числе, С-реактивного белка), уровень которых будет снижаться в течение определенного времени в ответ на эффективную терапию [7].

В исследовании Guo S. пытались оценить связь между высокочувствительным С-реактивным белком и скоростью оседания эритроцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложнённым болезнью почек. Было обследовано 1210 пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа, из них 265 имели осложнение в виде болезни почек, индуцированной диабетом. Тяжесть болезни почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации и соотношению креатинина и альбумина в моче. По результатам исследования уровни СОЭ и С-реактивного белка были значительно выше у пациентов с диабетической болезнью почек, чем у тех, кто страдал только сахарным диабетом 2 типа [14]. Между тем, патогенетически более целесообразным представляется определять белок острой фазы (С-реактивный

белок), а не факт его воздействия — изменение СОЭ в ответ на многочисленные факторы, включающие и влияние белков острой фазы.

Помимо прочего, уровень СОЭ совместно с ИЛ-6 может предсказывать эффективность клинического ответа на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли у пациентов с анкилозирующим спондилитом. К такому заключению пришли авторы при обследовании 60 пациентов с анкилозирующим спондилитом и 24 здоровых лиц, у которых измеряли уровни интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-16А и TNF- α и СОЭ перед началом и после 12 недель лечения препаратом [9].

У 106 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит, перенесших одностороннее тотальное эндопротезирование коленного сустава с августа 2014 г. по октябрь 2020 г. проанализировали факторы риска тромбоза глубоких вен. Анализ клинических данных показал, что повышенное значение СОЭ до операции является фактором риска для тромбоза глубоких вен у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава [24]. Однако, СОЭ не может являться диагностическим критерием тяжелых послеоперационных осложнений, т.к. в проведенном исследовании этот параметр отражал только водный дисбаланс, а именно — склонность к гемоконцентрации, которая могла усугубляться после оперативного вмешательства и способствовать тромбообразованию.

СОЭ простой, быстрый и недорогой тест, в связи с чем его ошибочно часто используют как скрининговый у бессимптомных пациентов. Однако результаты теста подвержены влиянию внешних факторов, в связи с чем присутствует высокая вероятность ложноположительных результатов, данный тест не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для скрининга. Определение СОЭ может быть полезно при наличии уже известного заболевания для мониторинга стадии и его активности, при выбранной терапии и анализа факторов риска с учетом полного анамнеза и всех факторов, влияющих на скорость оседания эритроцитов известных и стабильных в течение длительного времени.

Интерпретация значений СОЭ

Существует огромное количество внешних факторов, сочетание которых может быть причиной неверной интерпретации СОЭ. Это могут быть скрытые сопутствующие заболевания, которые будут маскировать истинный уровень СОЭ и изменять его значения. Также на уровень СОЭ может влиять образ жизни, наличие и характер вредных привычек, возрастные особенности, пол, наличие и выраженность анорексии [7].

В ходе обследования 1006 амбулаторных пациентов были обнаружены 42 случая с СОЭ >100 мм/ч (по Вестергрену) и 37 случаев с СОЭ от 75 до 99 мм/ч. В 90% случаев высокого значения СОЭ причины были идентифицированы, а при умеренном подъеме СОЭ причины повышения были известны лишь у 54% обследованных, что недопустимо в диагностическом алгоритме. У пациентов с высоким значением СОЭ лишь у 35% нашлись сопутствующие инфекции, в то время как у 15% имелись активные заболевания, остальные причины повышения были связаны с анемией, низким показателем гематокрита, гиперхолестеринемией, макроцитозом, повышенным уровнем высокомолекулярных белков, нефротическим синдромом, беременностью, тиреоидитом и тяжелым поражением печени. С другой стороны, уменьшить результаты СОЭ могут такие состояния как: микроцитоз, полицитемия, гемолитическая анемия, гемоглобинопатии, гипогаммаглобулинемия, аллергическое заболевание, сердечная недостаточность и прием противовоспалительных, антикоагулянтных, антиагрегантных препаратов [16].

Помимо воспаления, на уровень СОЭ влияют физиологические внешние и внутренние факторы. Например, у пожилых лиц СОЭ выше, чем у молодых [6]. Также в нескольких исследованиях описывают влияние пола на значения СОЭ: у женщин значения СОЭ выше, чем у мужчин [5,12,17-19]. При ожирении и метаболическом синдроме также отмечают увеличение СОЭ. Патогенетически и диагностически обоснованным является оценка уровня воспаления по содержанию наиболее доступных и достоверных маркеров провоспалительной активности гепатоцитов.

В исследовании V. Alende-Castro было изучено влияние алкоголя и курения на скорость оседания эритроцитов. В нескольких исследованиях приняло участие 1472 человека в возрасте 19-91 год. Был сделан вывод, что постоянное потребление алкоголя в небольших количествах отрицательно влияло на диагностическую ценность СОЭ, а её значения были ниже, чем у тех, кто употребляет алкоголь время от времени или не употребляет вовсе. Механизм данного эффекта объясняется противовоспалительным свойством алкоголя, что подтверждало и низкое содержание С-реактивного белка. У 59% испытуемых, длительно употреблявших алкоголь в больших количествах, СОЭ была выше, как и остальные маркеры воспаления в результате тяжелого воздействия на печень и нарушения в ней синтеза альбумина. Такие изменения были особо заметны у женщин. При исследовании влияния курения однофакторный анализ показал, что при одномоментном курении показатели СОЭ были ниже, чем у тех, кто не курил. Однако многофакторный анализ показал, что

курение связано с высокими значениями СОЭ. Также было отмечено, что регулярная физическая нагрузка снижает уровень СОЭ при однофакторном анализе за счет уменьшения концентрации белков острой фазы воспаления. По результатам исследования подвели итог, что на значения СОЭ влияют демографические данные и переменные образа жизни в виде характера питания, физических нагрузок, курения и употребления алкоголя, которые следует учитывать [3]. В связи с этим рациональнее и диагностически более целесообразно использовать в клинической практике определение концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, например), подверженных в меньшей степени колебаниям из-за нерегулируемых и, подчас, неизвестным клиницисту элементов жизни пациента.

В новом исследовании авторы проанализировали результаты одновременного измерения скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка. Показано, что у 72 участников отмечалось высокое значение СОЭ без явного воспалительного заболевания при нормальном уровне С-реактивного белка [4].

Факторы преаналитического этапа тоже достаточно сильно влияют на уровень СОЭ: при любом нарушении взятия крови, транспортировки или хранения образцов, результаты могут быть недостоверны. На изменения скорости оседания эритроцитов в лаборатории может повлиять как температура, так и время хранения образцов крови, особенности постановки исследования и человеческий фактор.

В недавнем исследовании, образцы крови 80 пациентов разбавили раствором цитрата натрия в концентрации 1:9 и каждый образец разделили на 2 пробирки. Один образец хранился при температуре $+4^{\circ}\text{C}$, в то время как второй находился при комнатной температуре. СОЭ измеряли методом Вестергена через 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа. По результатам исследования снижение СОЭ было более выраженным в образце, который находился при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ по сравнению со значениями СОЭ в образце, хранившегося при комнатной температуре [13].

Гематологические заболевания, при которых эритроциты имеют неправильную форму или размер, тоже будут отражаться на значении СОЭ в виде его снижения. Также снижение отмечается и при хроническом лимфоцитарном лейкозе из-за чрезмерного количества лейкоцитов. Это, безусловно, актуализирует определение концентрации С-реактивного белка, как более достоверного маркера воспаления, чем СОЭ.

Заключение

Из вышесказанного можно сделать вывод, что СОЭ не является скрининговым показателем воспаления и может ввести в заблуждение при постановке

диагноза, оценке эффективности используемой терапии и динамики заболевания / процесса. Это связано с наличием огромного количества факторов, которые могут повлиять на результат исследования. В связи с этим нельзя быть уверенным в клинической значимости результатов, а выбор диагностического алгоритма целесообразнее проводить в направлении оценки концентрации белков острой фазы воспаления (например, С-реактивный белок).

Список литературы

1. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В. В. *Лабораторная гематология/ М.-Тверь: «Триада». 2006. 224 с.*
2. Панченков Т.П. *Определение ускорения оседания эритроцитов при помощи микрокапилляра // Врач. Дело. -1924. - №16-17. - С.695-697.*
3. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C, Sopena B, Gude F, Gonzalez-Quintela A. *Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test// Medicine (Baltimore). 2019 Aug;98(34):e16816. doi: 10.1097/MD.00000000000016816. PMID: 31441853; PMCID: PMC6716712.*
4. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Sánchez-Castro J, Sopena B, Gude F, Gonzalez-Quintela A. *C-Reactive Protein versus Erythrocyte Sedimentation Rate: Implications Among Patients with No Known Inflammatory Conditions// J Am Board Fam Med. - 2021. - Vol. 34. - P.974-983. doi: 10.3122/jabfm.2021.05.210072. PMID: 34535522.*
5. Bain BJ. *Some influences on the ESR and the fibrinogen level in healthy subjects// Clin Lab Haematol. - 1983. - Vol. 5. - P.45-54.*
6. Bochen K, Krasowska A, Milaniuk S, Kulczyńska M, Prystupa A, Dzida G. *Erythrocyte sedimentation rate - an old marker with new applications//J Pre Clin Clin Res. - 2011. - Vol. 5. - P.50-55.*
7. Brigden M. *The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously// Postgrad Med. - 1998/ - Vol.103. - P.257-262, 272-274. doi: 10.3810/pgm.1998.05.493. PMID: 9590999.*
8. David S, Shoenfeld Y. *[Erythrocyte sedimentation rate - purposeful review for clinical application]. Harefuah. 2022 Sep;161(9):552-555. Hebrew. PMID: 36168157.*
9. Dong Y, Guo J, Bi L. *Baseline Interleukin-6 and Erythrocyte Sedimentation Rate Can Predict Clinical Response of TNF Inhibitor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis// Ann Clin Lab Sci. - 2019. - Vol. 49. - P. 611-618. PMID: 31611204.*
10. Fabry T.L. *Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation // Blood. - 1987. - Vol. 70. - P. 1572-1576.*
11. Fruchtmann Y, Perry ZH, Moser A. *Is there still a place to use erythrocyte sedimentation rate in the 21st century?// Harefuah. 2019 Nov;158(11):732-736. Hebrew. PMID: 31721517.*
12. Hilder FM, Gunz FW. *The effect of age on normal values of the Westergren sedimentation rate// J Clin Pathol. - 1964. - Vol.17. - P.292-293.*
13. Hu QL, Li ZJ, Lin L, Zhang L, Lv YJ, Wu LF, Chen MY. *Effect of storage temperature and time on erythrocyte sedimentation rate// Eur J Med Res. - 2022 May 28;27(1):76. doi: 10.1186/s40001-022-00701-3. PMID: 35643539; PMCID: PMC9148503.*
14. Guo S, Wang M, Yu Y, Yang Y, Zeng F, Sun F, Li Q, He M, Li Y, Wen J, Gong W, Zhang Z. *The association of erythrocyte sedimentation rate, high-sensitivity C-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes// BMC Endocr Disord. 2020 Jul 13;20(1):103. doi: 10.1186/s12902-020-00584-7. PMID: 32660469; PMCID: PMC7358197.*
15. Kratz A., Plebani M., Peng M. et al. *ICSH recommendations for modified and alternate methods measuring the erythrocyte sedimentation rate // Int. J. Lab. Hematol. - 2017. - Vol. 39. - P. 448-457. DOI: 10.1111/ijlh.12693*
16. Piva E, Sanzari MC, Servidio G, et al. *Length of sedimentation reaction in undiluted blood (erythrocyte sedimentation rate): variations with sex and age and reference limits// Clin Chem Lab Med. - 2001. - Vol. 39. - P. 451-454.*
17. Shearn M, Kang I. *Effect of age and sex on the erythrocyte sedimentation rate// J Rheumatol. - 1986. - Vol.13. - P.:297-298.*
18. Sox HCJr, Liang MH. *The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use// Ann Intern Med. - 1986. - Vol.104. - P.515-523.*
19. Steinvil A, Shapira I, Arbel Y, et al. *Determinants of the erythrocyte sedimentation rate in the era of microinflammation: excluding subjects with elevated C-reactive protein levels// Am J Clin Pathol. - 2008. - Vol. 129. - P.486- 491.*
20. Taye MA. *Sedimentation rate of erythrocyte from physics prospective//Eur Phys J E Soft Matter. - 2020. Mar 23;43(3):19. doi: 10.1140/epje/i2020-11943-2. PMID: 32201913.*
21. Umemura H, Fukuda Y, Miyashita T, Nakayama T. *Elucidation of the mechanism and significance of the erythrocyte sedimentation rate from clinical*

laboratory data// *Acta Med Okayama*. - 2022. - Vol. 76. - P. 447-455. doi: 10.18926/AMO/63904. PMID: 36123160

22. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory diet in rheumatoid arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity// *Am J Clin Nutr*. - 2020. - Vol. 111. - P. 1203-1213. doi: 10.1093/ajcn/nqaa019. PMID: 32055820; PMCID: PMC7266686.

23. Voeikov VL. Fizio-khimicheskie i fiziologicheskie aspekty reaktsii osedaniia éritrotsitov

[The physicochemical and physiological aspects of the erythrocyte sedimentation reaction]//*Usp Fiziol Nauk*. - 1998. - Vol.29. - P.55-73. Russian. PMID: 9883498.

24. Ying P, Lu T, Xu Y, Miu Y, Xue Y, Huang Z, Ding W, Dai X. Preoperative erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis predicts deep vein thrombosis following total knee arthroplasty// *Clin Hemorheol Microcirc*. - 2022. - Vol. 81. - P. 23-31. doi: 10.3233/CH-211286. PMID: 34958010.