

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СООТНОШЕНИЙ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Л.Н. Коричкина*, В.С. Волков

Кафедра госпитальной терапии Тверской государственной медицинской академии,
170100 Тверь, ул. Советская, 4

Изменения межклеточных соотношений в периферической крови у кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии

Л.Н. Коричкина*, В.С. Волков

Кафедра госпитальной терапии Тверской государственной медицинской академии, 170100 Тверь, ул. Советская, 4

Цель. Изучить изменения межклеточных соотношений в периферической крови у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) под влиянием лекарственной терапии.

Материал и методы. Обследовано 610 больных, в том числе 250 с АГ I-III стадии, 150 – с ИБС и 210 – с ХСН I-III стадии. Все больные получали лекарственную терапию, кроме 50 больных АГ. В мазках капиллярной крови (окраска по Романовскому-Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов, число ауторозеток (АР) и АР с лизисом эритроцитов. За АР принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила, моноцита или эозинофила с плотно прилегающими к их поверхности тремя и более эритроцитами. Определяли содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Контрольную группу составили 80 здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин).

Результаты. В контрольной группе и у больных АГ без лечения в периферической крови выявляются единичные АР. У больных ИБС, АГ и ХСН под влиянием лекарственной терапии число АР значительно повышается, нарастает число АР с лизисом эритроцитов, уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина крови.

Заключение. У кардиологических больных под влиянием лекарственной терапии изменяются межклеточные соотношения, что необходимо учитывать при назначении интенсивного и длительного медикаментозного лечения.

Ключевые слова: ауторозетка, лизис эритроцитов, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.

РФК 2009;1:69-72

Changes of intercellular cooperation in peripheral blood in treated patients with cardiologic diseases

L.N. Korichkina*, V.S. Volkov

Chair of Hospital Therapy, Tver State Medical Academy, Sovetskaya 4, Tver, 170100 Russia

Aim. To study changes of intercellular cooperation in peripheral blood induced by treatment in patients with arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 610 patients were involved into the study, including 250 patients with HT of stages I-III (50 untreated patients), 150 patients with IHD and 210 patients with CHF of stages I-III. All patients were treated except 50 hypertensive ones. 80 healthy patients (40 men, 40 women) were included into control group. Blood smears of patients were evaluated (Romanovsky's stain). A number of leukocyte, autorosettes and autorosettes with erythrocyte lysis was calculated. The cellular association consisting of a neutrophil, monocyte or eosinocyte with 3 or more erythrocytes skintight to their surface defined as autorosettes. Erythrocytes number and hemoglobin level determined in peripheral blood.

Results. Single autorosettes in peripheral blood were observed in patients of control group and in untreated patients with HT. Treated patients with HT, IHD and CHF had increased number of autorosettes and autorosettes with erythrocytes lysis. This phenomenon resulted in reduction of erythrocytes number and hemoglobin level in peripheral blood.

Conclusion. Treated patients with cardiologic diseases had changes in intercellular cooperation. It should be considered at intensive and long term therapy.

Key words: autorosettes, erythrocyte lysis, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure.

Rational Pharmacother. Card. 2009;1:69-72

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: nvpopov@tvcom.ru

При многих заболеваниях в периферической крови изменяются лейкоцитарно-эритроцитарные соотношения. Одним из проявлений этого феномена является образование клеточных ассоциаций, имеющих вид розеток [1-3]. У здоровых людей в периферической крови отмечаются единичные ауторозетки (АР), однако при патологических состояниях их количество значительно увеличивается. Процесс внутрисосудистого ауторозеткообразования (АРО) завершается разрушением эритроцитов, входящих в их состав. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями феномен АРО изучен недостаточно. Фактически остается неясным вопрос о влиянии лекарственной терапии на межклеточные соотношения в периферической крови.

Цель исследования – изучение изменений межклеточных взаимоотношений в периферической кро-

ви у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне лекарственной терапии.

Материал и методы

Обследовано 610 пациентов (табл. 1), находившихся на лечении в кардиологическом стационаре. У 250 больных была диагностирована АГ I-III стадии, при этом у 50 больных АГ была выявлена впервые и они не получали лечения. У 150 больных была диагностирована ИБС (стабильная и нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда), а 210 больных имели ХСН I-III стадии, развившуюся на фоне постинфарктного кардиосклероза. Все больные получали лекарственную терапию. Наибольшее количество препаратов получали больные ХСН (4-6 лекарственных препаратов), а наи-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	АГ (n=250)	ИБС (n=150)	ХСН (n=210)
Возраст, лет	49,5±1,3	65,8±1,2	64,7±0,8
Мужчины, n (%)	150 (60%)	75 (50%)	105 (50%)
Давность заболевания и длительность лекарственной терапии, лет	6,7±2,3	9,6±4,5	5,8±1,4
Частота назначения лекарственных препаратов, n (%)			
Ингибиторы АПФ	220 (88%)	71 (47,3%)	197 (93,8%)
Бета-адрено-блокаторы	173 (69,2%)	115 (76,6%)	157 (74,8%)
Антагонисты кальция	129 (51,6%)	46 (30,6%)	37 (17,6%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	74 (29,6%)	–	13 (6,2%)
Диуретики	213 (85,2%)	37 (24,6%)	201 (95,7%)
Аспирин	108 (43,2%)	137 (91,3%)	210 (100%)
Нитраты	–	1139 (92,6%)	210 (100%)
Дигоксин	–	–	57 (27,1%)

меньшее – больные АГ (1-3 препарата).

Пробы капиллярной крови у больных брали из пальца по стандартной методике. В мазках крови (окраска по Романовскому-Гимзе) подсчитывали общее число лейкоцитов (Л) и лейкоцитарную формулу, общее число АР и АР с экзоцитарным лизисом (ЭЛ) эритроцитов (рис 1, 2). За АР принимали клеточную ассоциацию, состоящую из нейтрофила (Н), моноцита (М) или эозинофила (Эо) с плотно прилегающими к их поверхности тремя и более эритроцитами (Э). Также определяли количество Э и концентрацию гемоглобина (Hb) в периферической крови.

Контрольную группу (КГ) составили 80 здоровых лиц (40 мужчин, 40 женщин), средний возраст 47,5±1,1 г.

Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В КГ общее число лейкоцитов в периферической

крови составило $4,8 \times 10^9/\text{л}$, АР – $0,75 \pm 0,11\%$ ($0,036 \times 10^9/\text{л}$ от общего числа лейкоцитов). Из них в $0,39 \pm 0,07\%$ ($0,019 \times 10^9/\text{л}$) АР наблюдался экзоцитарный лизис эритроцитов (53% от общего числа ауторозеток). Доминировали АР, образованные нейтрофилами (81%), реже встречались моноцитарные АР (19%). Содержание в крови эритроцитов в среднем было $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 135,0 г/л (табл. 2).

У пациентов с впервые выявленной АГ (без лечения) общее число Л было на 21% больше ($p < 0,01$), а количество выявленных АР не отличалось от такового в КГ. В то же время, по сравнению с КГ отмечено резкое снижение процентного содержания АР с лизисом Э (на 52,9%; $p < 0,001$). Количество нейтрофильных АР (НАР) было на 21% больше, а число моноцитарных АР (МАР) составило лишь 10,5% от их числа в КГ ($p < 0,001$). Содержание Э и Hb в обеих группах не различалось. Иными словами, межклеточные взаимоотношения у больных с впервые выявленной АГ практически не отличались от таковых у здоровых лиц за исключением уменьшения числа АР с лизисом Э и количества МАР.

У больных АГ, получающих лекарственную терапию, общее число Л и АР было, соответственно, на 25% ($p < 0,01$) и на 13,3% больше ($p < 0,001$), а число АР с ЭЛ – на 33% меньше ($p < 0,01$), чем в КГ. Содержание НАР было на 6% больше, а МАР – на 8% меньше, чем в КГ. Впервые были выявлены АР, образованные эозинофилами. Количество Э и Hb не отличалось от контроля.

Таким образом, для больных с впервые выявленной АГ характерно резкое уменьшение числа АР с лизисом эритроцитов. При проведении лекарственной терапии в периферической крови отчетливо увеличивается общее количество АР и АР с лизисом, а также появляются АР, образованные эозинофилами.

У больных ИБС общее число Л было на 66%, а АР – на 13,6% больше, чем в КГ ($p < 0,001$). Содержание АР с ЭЛ было на 7% меньше, НАР – на 17% меньше,

Таблица 2. Содержание лейкоцитов, ауторозеток и ауторозеток с экзоцитарным лизисом, эритроцитов и гемоглобина у здоровых людей и больных АГ, ИБС или ХСН ($M \pm m$)

Показатель в системе единиц СИ	Контрольная группа (n=80)	Больные			
		АГ без лечения (n=50)	АГ (n=200)	ИБС (n=150)	ХСН (n=210)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$4,8 \pm 0,04$	$5,8 \pm 0,07^a$	$6,0 \pm 0,03^{ab}$	$7,98 \pm 0,05^a$	$5,1 \pm 0,05^a$
АР % и $10^9/\text{л}$	$0,75 \pm 0,11$ $0,036 \pm 0,004$	$0,85 \pm 0,37$ $0,049 \pm 0,09$	$14,0 \pm 0,5^{ab}$ $0,866 \pm 0,06^{ab}$	$14,3 \pm 0,03^a$ $1,300 \pm 0,03^a$	$13,8 \pm 0,03$ $0,695 \pm 0,36^a$
АР с ЭЛ (%)	53	0,1	20,3	46	53
НАР (%)	81	98	87	72	71,6
МАР (%)	19	2	10,9	28	29,4
ЭоАР (%)	–	–	2,1	–	–
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,6 \pm 0,06$	$4,8 \pm 0,07$	$4,3 \pm 0,05^{ab}$	$3,9 \pm 0,05^a$	$3,7 \pm 0,06^a$
Гемоглобин, г/л	$135,0 \pm 1,1$	$138,0 \pm 1,5$	$135 \pm 1,2$	$123,0 \pm 1,5^a$	$116,0 \pm 0,8^a$

a - $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой; b - $p < 0,05$ – при сравнении больных АГ без лечения и на фоне лечения

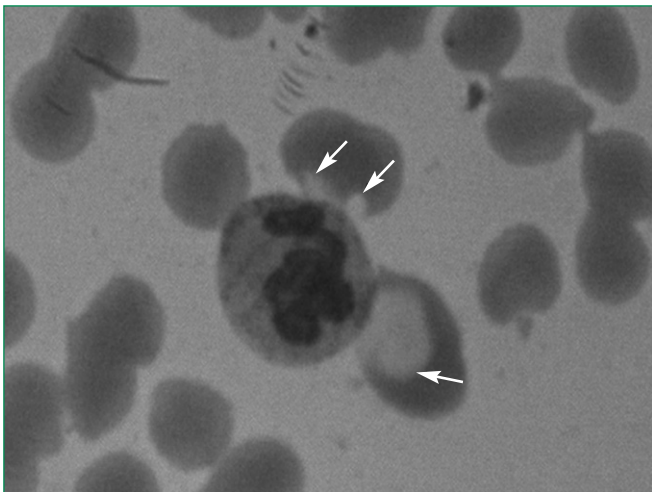


Рисунок 1. Мазок периферической крови (окраска по Романовскому-Гимзе; ув. 10х100)

В центре видна ауторозетка, образованная нейтрофилом; наблюдается экзоцитарный лизис эритроцитов (стрелки)

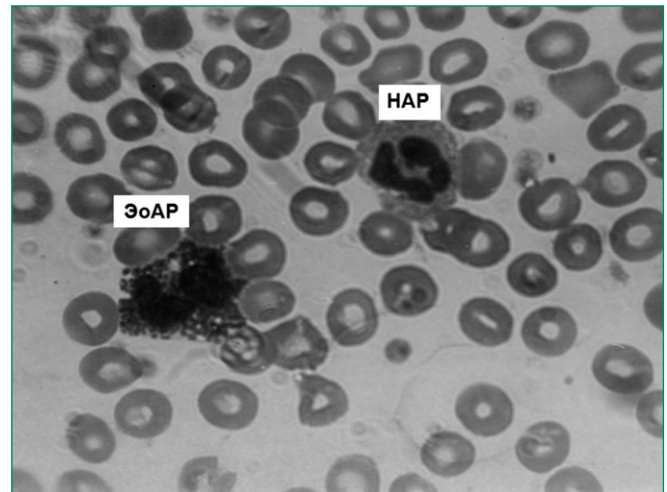


Рисунок 2. Мазок периферической крови (окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 7х90)

В центре видны 2 розетки; образованная нейтрофилом (НАР) – выше, образованная эозинофилом (ЭоАР) – ниже

а МАР – на 9% больше, чем в КГ. Количество Э и Нб было, соответственно, на 15% и 9% меньше, чем в КГ ($p < 0,05$).

У больных ХСН общее число Л было на 6,7% ($p > 0,05$), а число АР – на 13,1% ($p < 0,001$) больше, чем в КГ. Доля АР с ЭЛ не отличалась от таковой в КГ. В то же время, количество Э, Нб и НАР было меньше, чем в контрольной группе, соответственно, на 20%, 14% и 9,4%, а МАР – на 10,4% больше, чем в КГ.

Результаты исследования показали, что у здоровых лиц в периферической крови присутствуют единичные АР, половина из которых имеет признаки экзоцитарного лизиса. Физиологический смысл этого явления состоит в том, что лейкоциты стремятся удалить из гемокруляции старые, антигенно неполноценные эритроциты [4-7].

Не исключено, что при некоторых заболеваниях возникают свои особенности межклеточных соотношений. Об этом, в частности, свидетельствуют данные, полученные у пациентов с впервые выявленной АГ: резкое уменьшение числа АР с лизисом эритроцитов. Патологическая сущность этого феномена остается неясной. Возможно, он находит отражение в известной тенденции к эритроцитозу и увеличению концентрации Нб в крови больных АГ [8,9], что, по существу, подтверждено в нашем исследовании.

Найти группу больных (кроме больных АГ), которые в настоящее время не получали бы лечение, очень трудно. Поэтому выяснение межклеточных соотношений при «нелеченых» болезнях требует дополнительных исследований. Однако обращает на себя внимание тот факт, что с присоединением лекарственной терапии увеличивается количество АР, в том числе АР с лизисом эритроцитов. Одновременно наблюдается отчетливая тенденция к развитию анемии. Считается, что при

хронических заболеваниях анемия является следствием метаболических нарушений, присущих тяжелым заболеваниям. Представленные данные позволяют предположить, что в развитии анемии при хронических заболеваниях могут принимать участие лекарственные средства, усиливающие лизис эритроцитов в периферической крови. Не исключается, что некоторые лекарства адсорбируются на поверхности эритроцита. Вследствие этого эритроцит воспринимается лейкоцитами как инородное тело, захватывается ими и лизируется. Это и приводит в конечном итоге к развитию анемии, которая, в сущности, не является клинически значимой и на практике не учитывается. Создается впечатление, что в развитии анемии большее значение имеет не длительность лекарственной терапии, а ее интенсивность. На это указывает достоверное снижение содержания эритроцитов и Нб у больных ХСН, принимавших наибольшее число лекарственных препаратов за меньшее время.

Привлекает внимание увеличение числа лейкоцитов в условиях лекарственной терапии. Поскольку изучаемые заболевания относятся к категории невоспалительных, то увеличение количества лейкоцитов можно связать с возникающими в организме иммунными сдвигами и необходимостью удаления иммунокомпетентными клетками антигенно измененных эритроцитов. В этом плане интересны данные о соотношении НАР и МАР в периферической крови у здоровых и больных людей. У больных, длительно получающих лекарственную терапию (больные АГ, ИБС и ХСН), наблюдается относительное увеличение МАР. Это можно расценить, как активное включение моноцитов в процесс АРО и удаление из периферической крови антигенно измененных эритроцитов.

Представленные данные должны стимулировать

углубленное изучение межклеточных соотношений не только под влиянием комплексной терапии, но и при введении отдельных лекарственных препаратов. Не исключено, что АРО точнее отражает нежелательные эффекты лекарств, чем клинически явные и достаточно известные проявления.

Литература

1. Коричкина Л.Н. Феномен эндогенного ауторозеткообразования у больных стенокардией и его клиническое значение. Российский кардиологический журнал 2003;(1):15-7.
2. Волков В. С., Коричкина Л. Н., Соловьева А. В. О роли внутрисосудистого ауторозеткообразования в формировании анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Тер арх 2006;(11):54-5.
3. Шубич М.Г., Авдеева М.Г., Мойсова Д.Л. Взаимосвязь цитохимической активности лейкоцитов с феноменом ауторозеткообразования и его клиническое значение у больных лептоспирозом. Клин лаб диагн 1997;(1):13-5.
4. Долгих В.Т. Основы иммунопатологии. М: Феникс; 2007.
5. Рейхарт Д.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Болевич С.Б. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том 1. М.: Литтерра; 2007.
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра; 2005.
7. Караулов А.В., редактор. Клиническая иммунология. М: МИА; 1999.
8. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина; 1965.
9. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз; 1950.

Заключение

Больные АГ, ИБС или ХСН имеют некоторые особенности межклеточного взаимодействия. У них отмечается увеличение образования АР, количество которых возрастает на фоне длительной фармакотерапии. При этом также отмечена тенденция к увеличению моноцитарных АР. С увеличением интенсивности и длительности лекарственной терапии у больных с сердечно-сосудистой патологией нарастает число АР с лизисом и уменьшается содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови.