

В. Б. Матюшичев, В. Г. Шамратова

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЪЕМА КЛЕТОК КРАСНОЙ И БЕЛОЙ КРОВИ ДЛЯ ИНДИКАЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Общеизвестно, что анализ состава и свойств форменных элементов крови является традиционным атрибутом обследования больных. Его результаты в ряде случаев значительно облегчают постановку правильного диагноза. Вместе с тем потенциал такого анализа пока используется не полностью. Действительно, современные гематологические анализаторы помимо регистрации обычных параметров предлагают оператору и гистограммы распределения клеток по их объему. Эти кривые составляют неотъемлемую часть результатов автоматизированного анализа крови, но пока полностью игнорируются специалистами в качестве основы для строго количественных сопоставлений. Между тем столь фундаментальная и жизненно важная характеристика клеток, как корпускулярный объем, способна тонко реагировать на изменение состояния организма [5–8]. Более того, как нами показано ранее [9], этот параметр лейкоцитов может быть использован при диагностике неспецифического язвенного колита (НЯК). Причем имеются резервы повышения эффективности соответствующей аналитической процедуры. Чтобы конкретизировать эти возможности, мы провели углубленное исследование по оценке пригодности показателей крови для индикации тяжести заболевания и контроля эффективности лечения НЯК.

Проблема разработки подходов, способствующих облегчению диагностики НЯК – рецидивирующего заболевания неизвестной этиологии, характеризующегося упорным, длительным, прогрессирующим течением [1, 4, 11] – весьма актуальна. Дело в том, что в широком спектре симптомов, свойственных НЯК, нет ни одного патогномоничного признака, который обеспечивал бы безошибочную диагностику [2, 10]. Диагноз НЯК строится на сопоставлении клинической картины заболевания с данными бактериологических, эндоскопических и рентгенологических исследований. Поскольку эти процедуры трудоемки и обременительны для больного, не прекращаются поиски доступных показателей, обладающих информативностью, но лишенных подобных недостатков.

Материал и методы исследования. Анализировали пробы периферической крови. Среди больных хроническим НЯК у 15 наблюдался изолированный геморрагический проктит; у 20 – ректосигмоидит, тотальный колит был у 20 больных. Дифференциальная диагностика клинических состояний проведена по клинической симптоматике, а также по результатам стандартных для этой патологии лабораторных и инструментальных исследований. Группу больных с легкой формой заболевания составили 15 человек (10 мужчин и 5 женщин) в возрасте 16–46 лет. У 15 больных (7 мужчин, 8 женщин в возрасте 24–40 лет) было состояние средней тяжести. В группу больных с тяжелой формой патологии вошли 25 человек (12 мужчин, 13 женщин) в возрасте 24–40 лет. У 10 больных (5 мужчин, 5 женщин) из этой группы фиксировали динамику гематологических показателей на фоне лечения, проводившегося по традиционным схемам [1, 2, 4, 10]. Использовали 4 срока наблюдения: при поступлении этих больных в стационар, далее 2 раза с интервалом в 10 дней и наконец при выписке обследуемого (через 30–40 дней лечения). В контрольную выборку вошли 25 клинически здоровых мужчин (14) и женщин (11) в возрасте 20–40 лет.

С помощью традиционного унифицированного микрометода у обследуемых определяли СОЭ. Измерения других показателей производили на гематологическом анализаторе Sysmex NE-1500 (Япония). Учитывали количество эритроцитов в аликвоте крови, концентрацию гемоглобина (Hb), гематокрит, среднее содержание Hb в эритроците и среднюю концентрацию Hb в эритроцитах, относи-

тельное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. По всем индивидуальным пробам крови на основе выдаваемых прибором кривых частоты встречаемости в популяциях одноклеточных клеток равного объема для эритроцитов и по каждому классу лейкоцитов рассчитывали средний объем клеток, а также параметры, количественно характеризующие форму его распределения: стандартное отклонение (SD), коэффициент асимметрии (As), коэффициент эксцесса (Ex) эмпирических эритрограмм и лейкограмм. Факторный анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica. Достоверность различия средних оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. Выяснилось, что по критериям общего анализа крови легкая форма хронического НЯК не распознается. Вместе с тем при хроническом НЯК средней и тяжелой степени достоверно уменьшается средний объем эритроцитов, а также значения коэффициентов As и Ex гистограмм распределения клеток. Судя по изменениям этих коэффициентов, уменьшение среднего объема эритроцитов сочетается с некоторым увеличением в крови доли относительно крупных клеток на фоне одновременного возрастания гетерогенности популяции эритроцитов по их объему. В конечном счете, к уменьшению среднего объема эритроцитов, по-видимому, причастны обезвоживание организма и изменения осмотических свойств плазмы в результате кишечных кровотечений, отмечающихся при средней и тяжелой форме НЯК.

Значительно информативней при хроническом НЯК выглядят показатели белой крови обследуемых. Полученные результаты свидетельствуют об избирательном влиянии заболевания на параметры объема лейкоцитов. Объем нейтрофилов и лимфоцитов изменяется при средней и тяжелой степени НЯК, а объем моноцитов — при его легкой форме. Причем качественные изменения, отмечаемые в пулах нейтрофилов и лимфоцитов, противоположны. Размеры нейтрофилов при патологии в среднем увеличиваются, а лимфоцитов, напротив, уменьшаются. As распределения нейтрофилов при тяжелой форме заболевания снижается, тогда как у лимфоцитов она увеличивается. Другими словами, при средней и тяжелой степени язвенного колита наблюдаются реципрокные изменения свойств нейтрофилов и лимфоцитов. Средний объем нейтрофилов возрастает, очевидно, за счет снижения в крови доли мелких клеток (уменьшается As распределения), а средний объем лимфоцитов изменяется за счет роста доли таких клеток (As распределения увеличивается). Однородность популяции лимфоцитов при легкой и средней форме болезни растет благодаря снижению выраженности анизоцитоза, а при тяжелой — вследствие увеличения однородности основной субпопуляции клеток. Хотя изменения в популяции моноцитов в целом выражены значительно слабее, именно эти отклонения наиболее значимы в диагностическом плане, так как они позволяют выделить легкую форму заболевания.

Сдвиги в системе белой крови при хроническом НЯК затрагивают качественные характеристики разных типов клеток: их средний объем и соотношение клеток по размерам в общей популяции. Причем эти изменения касаются, как и в системе красной крови, в основном средней и тяжелой степени болезни, характеризующаяся реципрокностью поведения параметров нейтрофилов и лимфоцитов. Возможно, здесь задействована активация при НЯК воспалительного звена защитных механизмов крови, поскольку молодые клетки имеют больший размер. По-видимому, на общий баланс свойств циркулирующих клеток влияют также различные депо лейкоцитов. Однако равновероятно и подключение к наблюдаемым изменениям процессов регуляции объема клеток крови непосредственно в сосудистом русле. Известно, что направленная модификация клеточного объема находится под влиянием гормонов, вызывающих сжатие или набухание клеток путем изменения проницаемости клеточных мембран для ионов K^+ , Na^+ , Ca^{++} [12, 13]. Но независимо от конкретных механизмов реализации наблюдаемых эффектов несомненно то, что данные о динамике корпускулярного объема клеток значительно обогащают регистрируемую картину изменений в системе крови. Согласно полученным результатам, они имеют определенную диагностиче-

скую ценность при хроническом НЯК и, вероятно, при ряде других заболеваний – в качестве вспомогательного критерия разграничения патологических состояний. Это, очевидно, более справедливо при комплексном подходе.

О том, что при системном анализе разрешающая способность используемых показателей существенно возрастает, говорят результаты факторного анализа, проведенного нами без учета показателей A_s и E_x распределения объема клеток крови. Из табл. 1 видно, что при легком течении НЯК изменения в системе показателей количества и объема клеток контролируются тремя факторами – скрытыми переменными более высокого порядка, чем параметры, реально наблюдаемые при обследовании больных. Первый такой фактор управляет совместными изменениями характеристик красной крови, общего количества лейкоцитов и относительного содержания нейтрофилов. Этот фактор может считаться фактором активации гемопоэза, так как с ним положительно коррелируют количественные и качественные показатели цельной крови, связанные с функцией красного костного мозга. Второй фактор описывает ковариации относительного содержания нейтрофилов со средним объемом лимфоцитов, а третий, контролирующий средний объем моноцитов, варьирует независимо. При средней тяжести заболевания по сводной матрице интеркорреляций выявляются только два фактора. Первый фактор в этом случае связывает относительное содержание нейтрофилов и моноцитов с количеством эритроцитов, содержанием Hb и гематокритом, причем содержание нейтрофилов соотносится с этим фактором положительно, а остальные показатели – отрицательно и притом весьма тесно. Можно предположить, что здесь стимуляция костного мозга приводит к напряжению функции красного кровяного ростка.

Таблица 1. Факторные матрицы показателей крови при НЯК различной степени тяжести

Признак		Степень тяжести заболевания						
		легкая			средняя		тяжелая	
		F_1	F_2	F_3	F_1	F_2	F_1	F_3
Лейкоциты		0,92				-0,85		
Процент от суммы	нейтрофилы	0,66	-0,67		0,87			0,76
	лимфоциты					0,78		
	моноциты				-0,88			
Средний объем клеток	нейтрофилы						-0,78	
	лимфоциты		0,74					
	моноциты			-0,75			-0,79	
	эритроциты	0,78						
Эритроциты		0,76			-0,92		-0,86	
Гемоглобин		0,74			-0,96		-0,89	
Гематокрит		0,96			-0,98		-0,91	

Примечание. Приведены только достоверные факторные нагрузки – коэффициенты корреляции признаков с факторами, $p \leq 0,05$.

Действительно, отмеченные корреляции указывают на активацию мононуклеарной фагоцитарной системы организма, влияющую на состояние эритрона. В свою очередь, общеадаптационные факторы регуляции гемопоэза в экстремальных условиях опосредованно изменяют течение ряда процессов и способствуют росту пролиферативной активности клеток кроветворной ткани. При функциональных нагрузках на эритроциты происходит изменение поверхностных метаболизм-зависимых антигенов мембран эритроцитов, что при по-

вышении активности лейкоцитов и клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы и снижении гуморального иммунитета способствует элиминации из кровотока низкоустойчивых популяций эритроцитов. Получены сведения о стимулирующем воздействии на активность макрофагов и гранулоцитов, продуктов распада эритроцитов. Эта активация может осуществляться и прямым воздействием эритролизата на клетки макрофагогранулоцитарного звена, поскольку фагоциты принимают активное участие в захвате и элиминации разрушенных эритроцитов, и путем увеличения эритропоэтической активности сыворотки крови [3]. Второй фактор обеспечивает отрицательную связь общего количества лейкоцитов с относительным содержанием лимфоцитов.

При тяжелой степени НЯК выявляются три фактора общего контроля изменчивости показателей крови. Первый фактор здесь значительно редуцирован, от его действия реципрокно зависят лишь величина гематокрита, количество эритроцитов и содержание Hb. Если исходить из того, что он отвечает за гемопоэтическую функцию, приходится признать ее угнетение при этой градации НЯК. Второй фактор объединяет здесь средний объем нейтрофилов и моноцитов. Третий фактор характеризует независимое варьирование содержания нейтрофилов.

Легко заметить, что с переходом от одной формы заболевания к другой происходят достоверные изменения факторной структуры учитываемых показателей крови. Это не только объективно и независимым образом подтверждает факт качественного различия изучаемых патологических состояний, но также со всей определенностью указывает на то, что при комплексном подходе эти состояния в принципе могут быть разграничены даже на базе использования обсуждаемых показателей крови.

Таблица 2. Показатели красной крови в норме и в ходе лечения больных НЯК с тяжелой формой течения, М±m

Показатель		Группа обследуемых				
		Контроль	Больные по срокам наблюдения			
			1	2	3	4
Эритроциты, 10 ¹² /л		4,14±0,08	3,60±0,20*	3,47±0,16*	3,44±0,20*	3,70±0,20
Концентрация Hb, г/л		129,0±2,4	97,3±8,9*	98,7±8,9*	100,9±7,0*	112,1±8,4
Гематокрит, %		34,9±0,5	27,5±2,0*	27,3±1,3*	28,4±2,2*	30,7±1,9
Среднее содержание Hb в эритроците, пг		31,3±0,4	26,9±1,5*	27,1±1,2*	27,7±0,9*	27,7±1,1*
Средняя концентрация Hb в эритроцитах, г/л		370,0±2,9	352,0±17,4	326,0±10,9*	334,0±8,4*	332,0±20,8
Средний объем эритроцита, фл		91,8±0,9	80,3±3,8*	83,6±2,0*	87,1±1,9*	89,8±2,0
СОЭ, мм/ч		9,96±1,11	26,7±3,9*	24,6±6,4*	24,0±6,3*	19,7±4,8
Параметры распределения эритроцитов по объему	SD, фл	20,7±0,3	19,8±1,3	21,4±1,2	20,9±1,5	22,9±1,3
	As	1,93±0,03	1,39±0,04*	1,00±0,04*	1,04±0,04*	1,10±0,04*
	Ex	5,36±0,06	3,77±0,09*	2,95±0,09*	2,81±0,09*	2,92±0,09*

* Достоверное отличие от значения в контроле, $p \leq 0,05$. (То же для табл. 3.)

В этой связи особый интерес представляют данные о динамике изменений, наблюдающихся в ходе лечения НЯК. В табл. 2 и 3 приведены результаты такого мониторинга терапии тяжелой формы хронического НЯК. Из табл. 2 видно, что при поступлении в стационар и в последующие два срока лечения наблюдаются признаки ослабления функций системы красной крови. Это выражается в резком снижении в крови количества эритроцитов, концентрации Hb, гематокрита, среднего объема эритроцитов и среднего содержания

Нб в эритроците. Популяция эритроцитов характеризуется ростом в ней доли крупных клеток, о чем говорит снижение положительной As распределения, и увеличением гетерогенности ее состава, на что указывает снижение положительного Ex эритрограммы. При выписке больных отмечается восстановление до уровня контроля всех показателей, за исключением параметров распределения эритроцитов по объему и среднего содержания Нб. Деформация профиля гистограммы свидетельствует о том, что нормализация среднего объема эритроцитов идет без существенных изменений структуры их популяции в целом. Сохраняется низким и средний уровень содержания Нб в эритроцитах, то есть увеличение объема идет без повышения наполняемости эритроцитов гемоглобином.

Таблица 3. Показатели белой крови в норме и в ходе лечения больных НЯК с тяжелой формой течения, М±m

Показатель		Группа обследуемых					
		Контроль	Больные по срокам наблюдения				
			1	2	3	4	
Содержание, %	нейтрофилы	56,3±1,8	56,6±4,9	55,4±4,8	56,0±3,2	59,3±2,9	
	лимфоциты	31,1±1,2	31,6±3,9	31,4±5,5	27,1±2,8	31,3±2,1	
	моноциты	9,6±1,3	8,7±2,3	7,9±0,7	11,9±2,4	7,4±0,9	
Средний объем, фл	нейтрофилы	440,0±2,7	467,5±6,1*	465,5±5,2*	463,5±5,2*	461,3±5,9*	
	лимфоциты	152,0±1,1	147,8±1,7*	146,1±3,5*	146,2±3,6*	149,5±3,0	
	моноциты	283,0±2,8	291,6±6,7	285,1±6,4	283,9±6,0	284,4±5,8	
Параметры распределения объема	SD, фл	нейтрофилы	64,3±1,0	71,3±1,6*	68,3±3,0	67,5±3,3	70,8±3,2
		лимфоциты	29,9±0,5	28,8±1,1	30,2±1,4	31,6±2,6	30,4±1,4
		моноциты	44,1±1,0	44,2±2,2	44,0±1,4	41,0±1,4	40,3±1,4*
	As	нейтрофилы	0,47±0,02	0,17±0,03*	0,21±0,03*	0,34±0,03*	0,31±0,03*
		лимфоциты	0,34±0,04	0,51±0,06*	0,32±0,06	0,51±0,06*	0,53±0,06*
		моноциты	0,26±0,03	0,27±0,05	0,25±0,05	0,28±0,05	0,23±0,05
	Ex	нейтрофилы	0,02±0,04	0,22±0,07*	-0,20±0,07*	-0,06±0,07	-0,24±0,07*
		лимфоциты	0,16±0,07	0,64±0,13*	0,65±0,13*	0,75±0,13*	0,85±0,13*
		моноциты	-0,39±0,06	-0,28±0,10	-0,21±0,10	-0,23±0,10	-0,29±0,10

Как уже отмечалось, заболевание заметно отражается на параметрах корпускулярного объема клеток белой крови. Это относится и к тяжелой форме течения НЯК (см. табл. 3). Так, средний объем нейтрофилов на всех четырех сроках обследования достоверно превышает показатель нормы. Дисперсия распределения нейтрофилов по объему хотя фактически увеличена во все сроки, достоверно превышает уровень нормы только при поступлении в стационар. As распределения нейтрофилов по объему ниже среднего значения контроля на всех стадиях лечения, а Ex распределения (положительный при поступлении) резко снижается на первом сроке лечения и остается на том же уровне при выписке, т. е. на всех стадиях лечения вплоть до выписки объем нейтрофилов у больных увеличен за счет уменьшения в популяции доли сравнительно мелких клеток. Средний объем лимфоцитов снижен у больных во время лечения и нормализуется при выписке. Дисперсия распределения лимфоцитов крови больных не отличается от ее величины, свойственной здоровым людям, и не изменяется при лечении НЯК. As распределения увеличена уже при поступлении и остается повышенной при выписке, хотя на первом сроке лечения она временно и нормализуется. Ex распределения лимфоцитов по объему клеток увеличен на всех сроках наблюдения, причем просматривается тенденция к поступательному росту показателя. Это означает, что умень-

шение среднего объема лимфоцитов у больных при госпитализации и в начальном периоде лечения можно объяснить увеличением доли мелких клеток в популяции с одновременным повышением однородности и их субпопуляции. К концу лечения эта однородность возрастает, а средний объем нормализуется.

Средний объем моноцитов и параметры распределения клеток по объему практически не меняются при тяжелой форме заболевания хроническим НЯК и в ходе его лечения. Можно отметить лишь некоторое уменьшение дисперсии к моменту выписки и слабое, но достоверное уменьшение отрицательного E_h на первом сроке лечения. Такие изменения свидетельствуют о росте однородности популяции моноцитов в этот период наблюдения.

Итак, помимо того, что с помощью комплексного учета использованных показателей можно разграничить отдельные степени тяжести заболевания, такой подход облегчает и контроль результативности терапии хронического НЯК. К выписке у больных не только восстанавливаются нормальные уровни СОЭ, количества эритроцитов, показатель гемоглобина и гематокрит, средняя концентрация Hb в эритроците, но и нормализуется средний объем эритроцитов, а также средний объем лимфоцитов. Следовательно, при соответствующей доработке методологии сопоставлений характеристики корпускулярного объема клеток белой и красной крови, по-видимому, способны дополнить известные индексы активности НЯК [1]. Они могут быть использованы в качестве вспомогательного критерия дифференциальной диагностики и для контроля хода лечения хронического НЯК. В последнем случае соответствующая информация по легкой и средней формам течения заболевания, вероятно, способствовала бы конкретизации практических рекомендаций такого рода. Кроме того, не исключено, что оценка разрешающей способности используемых показателей крови может возрасти после аналогичных исследований поведения пула эозинофилов, базофилов и тромбоцитов. Возможно, учет параметров распределения клеток крови по их объему окажется полезным и при оценке выраженности других патологических состояний.

Статья рекомендована проф. В. Н. Кокряковым.

Summary

Matyushichev V. B., Shamratova V. G. Possibility of red and white blood cell volume indices application for indication of pathologic conditions.

The influence of blood indices on chronic nonspecific ulcerous colitis are studied. Traditional hematological indices as well as an average volume and parameter's of their distribution for erythrocytes, neutrophils, lymphocytes and monocytes are determined in the samples of peripheral blood of patients having light, medium and severe degree of heaviness of an injury. It is shown that a due regard for dynamics of corpuscular volume characteristics of white and red blood cells may be used as an auxiliary criterion under differential diagnostics and this disease treatment process control.

Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М., 2001.
2. Балтайтис Ю. В., Кушнир В. Е., Корсуновский А. И. Неспецифический язвенный колит. Киев, 1986.
3. Козинец Г. И., Макаров В. А. Исследование системы крови в клинической практике. М., 1998.
4. Крылов А. А., Земляной А. Г., Михайлович В. А., Иванов А. И. Неотложная гастроэнтерология. Л., 1988.
5. Матюшичев В. Б., Шамратова В. Г., Музафарова Д. А. Изменения параметров объема лейкоцитов крови при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2000. № 3. С. 38–40.
6. Матюшичев В. Б., Шамратова В. Г., Музафарова Д. А. Исследование соотношения количества и объема эритроцитов и лейкоцитов крови человека // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2000. № 4. С. 427–431.
7. Матюшичев В. Б., Шамратова В. Г., Музафарова Д. А. Взаимосвязи количества лейкоцитов и параметров распределения объема клеток белой крови человека // Физиология человека. 2001. № 1. С. 122–126.
8. Матюшичев В. Б., Шамратова В. Г., Музафарова Д. А. Зависимость размера лейкоцитов от их относительного содержания в крови человека // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2001. № 9. С. 1178–1183.
9. Матю-

шичев В. Б., Шамратова В. Г., Хидиятов И. И. Дополнительные возможности использования характеристик клеток крови для диагностики неспецифического язвенного колита // Клиническая. лаб. диагностика. 2002. № 4. С. 45–48. 10. Салупере В. Клиническая гастроэнтерология. Таллин, 1988. 11. Чиркин А. А., Окороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. Минск, 1993. С. 325–326. 12. Ballanyi K., Grafe P. Cell volume regulation in the nervous system // Renal Physiol. Biochem. 1988. N 3–5. P. 142–157. 13. Gukovskaya A. S., Zinchenko V. P. Mechanisms of receptormediated generation of ionic signals in rat thymocytes and Ehrlich ascites tumor cells // Physicochem. Biol. Rev. 1990. Vol. 90. P. 94–98.

Статья поступила в редакцию 10 февраля 2005 г.