

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 576.3

ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Довгий П.Г., Забияков Н.А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Россия; e-mail: pashka666med@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и внебольничная пневмония в нашей стране и за рубежом имеют достаточно широкое распространение. Следует отметить тесную взаимосвязь между морфофункциональным состоянием цитолеммы эритроцитов, биомембран других клеток организма. Мониторинг статуса мембран эритроцитов, как адекватных моделей, весьма важен для понимания возникновения и развития разнообразных патологических состояний. Эритроциты - в общем-то, единственные естественные субстраты, эффективно влияющие на гипоксизм и гипоксию после диспноэтической атаки или затяжной пульмональной дисфункции. Цель работы заключалась в проведении анализа литературы по проблеме изменений эритроцитов, ассоциированных с ХОБЛ у людей разных возрастных групп. В результате было выяснено, что эритроциты действительно являются чувствительными индикаторами системных проявлений ХОБЛ, о чем свидетельствуют многочисленные изменения в их морфологии и биохимии, наблюдаемые при ХОБЛ. У больных пожилого возраста наблюдаются примерно такие же изменения, как и в группе среднего возраста. В старческом же возрасте изменения эритроцитов при ХОБЛ имеют свои особенности, такие как увеличение площади, размеров и модуля упругости по сравнению с вышеописанными группами.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, ХОБЛ, эритроциты, электронная микроскопия.

CHANGES OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ELDERLY

Dovgiy P.G., Zabinyakov N.A.

«Belgorod state national research university», Belgorod, Russia, e-mail: pashka666med@mail.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and community-acquired pneumonia in this country and abroad have are quite widespread. It should be noted the close relationship between the morphofunctional state tsitolemy red blood cells, other cells of membranes. Monitoring the status of erythrocyte membranes as adequate models are very important for understanding the origin and development of a

variety of pathological conditions. Red blood cells, in general, the only natural substrates effectively influencing gipoergoz and hypoxia after disпноetic attacks, or prolonged pulmonary dysfunction. The purpose of our work - is to analyze the literature on the changes of red blood cells associated with COPD in people of different age groups. As a result of the work done by us , it was found that the red blood cells really are sensitive indicators of systemic manifestations of COPD, as evidenced by the many changes in their morphology and biochemistry observed in COPD. Elderly patients are observed approximately the same changes as in the group of middle age. In old age the same changes of red blood cells in patients with COPD have their own characteristics, such as the increase in the area, the size and the modulus of elasticity compared to the above groups.

Key words: elderly age, COPD, red blood cells, and electron microscopy.

Введение

Среди неспецифических заболеваний легких у пожилых пациентов наиболее широкую распространённость в нашей стране и за рубежом имеют хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и внебольничная пневмония (ВП) [1]. С увеличением возраста больных нарастает тяжесть течения ХОБЛ, что может быть связано с большим процентом курильщиков в этой возрастной категории [6]. Наблюдается тесная взаимосвязь между морфофункциональным состоянием цитолемм эритроцитов и биомембран других клеток организма. Поэтому мониторинг статуса мембран эритроцитов, как адекватных моделей, весьма важен для понимания возникновения и развития разнообразных патологических состояний [9]. Эритроциты - единственные естественные субстраты, эффективно влияющие на гипоэргоз и гипоксию после диспноэтической атаки или затяжной пульмональной дисфункции [4].

Исследование данной проблемы важно не только в теоретическом отношении для изучения изменений эритроцитов при ХОБЛ, но и для решения практических задач, направленных на совершенствование диагностики осложнений и лечения больных ХОБЛ, с учетом возрастных особенностей.

Цель работы – провести анализ литературы по проблеме изменений эритроцитов, ассоциированных с ХОБЛ у людей разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ научной медицинской литературы за 2000-2013 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Патогенез ХОБЛ: причины внелегочных изменений и роль возраста.

Альвеолярная гипоксия и ее следствие – гипоксемия - нарастают с увеличением тяжести ХОБЛ. Несоответствие вентиляции и перфузии, следующее из

прогрессирующего ограничения воздушного потока и эмфизема - ключевые причины этой гипоксии, которая может усиливаться во сне и во время выполнения упражнений. Некоррегированная хроническая гипоксемия ассоциируется с развитием неблагоприятных осложнений хронической обструктивной болезни легких, включая легочную гипертензию, вторичную полицитемию, системное воспаление и дисфункцию скелетной мускулатуры. Комбинация этих факторов приводит к снижению качества жизни, уменьшенной толерантности к нагрузке, увеличению риска сердечно-сосудистой заболеваемости, и большему риску смерти. Сопутствующие расстройства дыхания во сне могут внести существенный вклад у больных хронической обструктивной болезнью легких в увеличение риска осложнений [10].

Таким образом, выделяются два ведущих звена патогенеза ХОБЛ – гипоксия, сменяющаяся гипоксемией, и системное воспаление, поддерживаемое хронической инфекцией дыхательных путей. Учитывая возрастные изменения в легочной ткани, патогенез приобретает соответствующие отличия в пожилом возрасте. Основной причиной описанных особенностей течения ХОБЛ у пожилых являются следующие возрастные структурно-анатомические изменения в легких: разрушение и потеря эластиновых волокон, изменения поперечно-связывающей матрицы (эластин и коллаген), уменьшение диаметра маленьких бронхиол, увеличение терминальных воздушных пространств, возросшее количество пор Кона, потеря части альвеолярной площади, уменьшение количества капилляров в расчете на альвеолу. Другие изменения в системе органов дыхания: уменьшение эффективности мукоцилиарного клиренса, уменьшение функций дыхательных мышц, уменьшение эластичности (податливости) грудной клетки в сочетании с измененным дыхательным контуром [12].

Таким образом, описанные изменения ускоряют и усиливают развитие гипоксемии у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста.

2. Изменения эритроцитов, ассоциированные с ХОБЛ

Среди ключевых патофизиологических факторов, определяющих особенности течения ХОБЛ, важное место занимают изменения эритроцитарного звена, являющиеся физиологическими механизмами адаптации к гипоксии.

Результаты исследований показывают, что эритроциты от пациентов с ХОБЛ подвергаются модификации морфологических и функциональных параметров, таких как перестройка цитоскелета, ультраструктурные изменения и уменьшенная экспрессия гликофорина А. Все вместе эти изменения могут быть отнесены к маркерам старения и,

как предполагается, модифицируют «пластичность» и деформируемость эритроцитов, которые являются их основными функциями. Данные эритроциты показывают уменьшенную устойчивость к экзогенному оксидативному стрессу, т.к. содержат меньшее количество внутриклеточных тиолов. Роль липидов клеточной стенки эритроцитов при ХОБЛ также рассматривается как возможная. Все вместе эти теории могут объяснить патогенез ХОБЛ как «системной» болезни [11].

При различных стадиях ХОБЛ в периоде обострения независимо от количественного содержания эритроцитов в них развивается окислительный стресс с дисбалансом между интенсивностью оксидантных реакций и мощностью антиоксидантных систем эритроцитов, сопряженный с тяжестью клинического течения заболевания и степенью бронхиальной обструкции.

С помощью разработанных индексов окислительного стресса установлено, что при среднетяжёлом течении ХОБЛ с нормоцитозом наиболее активна антиоксидантная система супероксиддисмутаза-каталаза; с выраженным эритроцитозом — супероксиддисмутаза и антиоксидантная система восстановленного глутатиона; при тяжёлом течении все 3 антиоксидантных системы находятся в состоянии декомпенсации.

Окислительный стресс вызывает зависимое от тяжести заболевания нарушение реологических свойств целых эритроцитов и формирование перекисно-модифицированной мембраны эритроцитов, что подтверждено выявленным накоплением окисленного холестерина, мембраносвязанного гемоглобина, веществ средней и низкой молекулярной массы, продуктов активированного фосфолипазного гидролиза, фрагментацией белковых структур со снижением активности мембраносвязанных ферментов и барьерной функции мембраны [5].

При проведении компьютерной морфометрии было выявлено, что у исследованных больных до лечения наблюдались выраженные морфологические изменения эритроцитов в сравнении с показателями здоровых людей. Анализ данных компьютерной морфометрии показал, что у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой (БА) по сравнению с показателями здоровых людей отмечается статистически достоверное увеличение уровня дегенеративных форм (эхиноцитов, каплевидных, мишеневидных, овалоцитов, сфероцитов) на фоне снижения количества дискоцитов ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей, отражающих геометрические характеристики эритроцитов больных ХОБЛ и БА, выявил достоверное увеличение среднего диаметра эритроцитов и доли макроцитов по сравнению с показателями здоровых людей ($p < 0,05$), а также недостоверно увеличивалось число микроцитов. Изменения морфологии эритроцитов связаны с физико-химическими нарушениями их поверхностной мембраны.

Для оценки функциональной активности мембраны эритроцитов больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких была изучена их электрофоретическая подвижность (ЭФПЭ). В результате исследования у больных ХОБЛ и БА до начала комплексной терапии было выявлено значимое снижение ЭФПЭ по сравнению с уровнем здоровых людей.

При исследовании морфологии ретикулоцитов у данных больных было выявлено статистически значимое увеличение как общего их количества, так и на каждой стадии дифференцировки клеток по сравнению с показателями здоровых людей, то есть наблюдалось появление ретикулоцитов I и II класса, что возможно является косвенным признаком повышенной регенераторной способности эритроидных клеток костного мозга.

Таким образом, у больных ХОБЛ и БА были выявлены морфологическая неоднородность и ускорение эритропоэза в виде увеличения доли переходных и необратимо измененных форм эритроцитов, ретикулоцитоза и левого сдвига ретикулоцитарного ряда, а также функциональной неполноценности поверхностной мембраны эритроцитов [8].

Полицитемия возникает при выраженной ХОБЛ как осложнение хронической гипоксии [13].

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. Встречаемость анемии у больных ХОБЛ составляет 29 %, у женщин этот синдром развивается достоверно чаще и в более ранние сроки, чем у мужчин. Анемия по морфологии эритроцитов и по степени насыщения железом у большинства пациентов нормоцитарная и гипохромная, без изменения количества ретикулоцитов. Наличие анемии значительно ухудшает состояние пациентов, особенно больных женского пола, которые чаще жалуются на одышку, при той же степени бронхиальной обструкции, что и больные мужского пола,

женщины чаще страдают нарушением самочувствия, быстро устают и нуждаются в более частых госпитализациях. В категории тяжелых больных женщины были в среднем моложе мужчин, имели более короткий анамнез ХОБЛ [7].

Уровень гемоглобина при ХОБЛ определяется состоянием равновесия между стимулирующим воздействием гипоксии на продукцию эритропоэтина и резистентностью эритропоэза к эритропоэтину на фоне воспаления. Анемия у больных ХОБЛ, как и при хронической сердечной недостаточности, может иметь негативное прогностическое значение, связанное с повышенной летальностью, снижением выживаемости. Анемия может усугублять диспноэ и ограничение физической активности [2].

Наиболее выраженные изменения клеточных параметров отмечены у больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой в старческом возрасте. Собственные исследования показали, что у людей среднего и пожилого возраста ХОБЛ или бронхиальная астма в фазе обострения протекает как типичное хроническое заболевание, при котором не подвержены изменению структурные и механические параметры эритроцитов. И, напротив, у людей старческого возраста изменения клеточных параметров схожи с изменениями при развитии острой адаптивной реакции.

Значения модуля упругости клеток у людей 80–84 лет с ХОБЛ и бронхиальной астмой, аналогично морфологическим параметрам, достоверно отличались от контрольной группы: модуль упругости эритроцитов увеличился. Также в стадии обострения ХОБЛ у больных старческого возраста площадь поверхности эритроцитов была больше на 11,4 % ($p < 0,05$), а объем — на 14,9 % ($p < 0,05$), чем у эритроцитов крови здоровых людей. Также при ХОБЛ в возрасте 80–84 лет размеры эритроцитов превышали таковые у людей среднего возраста — площадь поверхности эритроцитов на 17 % ($p < 0,05$) [3].

Заключение

Эритроциты действительно являются чувствительными индикаторами системных проявлений ХОБЛ, о чем свидетельствуют многочисленные изменения в их морфологии и биохимии, наблюдаемые при ХОБЛ. У больных пожилого возраста наблюдаются примерно такие же изменения, как и в группе среднего возраста. В старческом же возрасте изменения эритроцитов при ХОБЛ имеют свои особенности, такие как увеличение площади, размеров и модуля упругости по сравнению с вышеописанными группами.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах. - М.: Атмосфера, 2003. – 24 с.
2. Дворецкий Л.И. Анемия у больных ХОБЛ: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. - № 2. – С. 5 – 11.
3. Забиняков Н.А. Особенности морфологии и механических изменений эритроцитов и нейтрофилов у больных разных возрастных групп с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / Н.А. Забиняков, К.И. Прощаев, П.Г. Довгий [и др.] // Успехи геронтологии. - 2013 - Т. 26, № 2 – С. 373-378.
4. Корноухова И.Ю. Клинико-диагностическое значение исследований эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов у мужчин, больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Астрахань, 2003. – 17 с.
5. Мишина Н.А. Особенности структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Самара, 2011. – 3 с.
6. Панасюкова О.Р., Кадан Л.П., Рекалова Е.М. [и др.] Возрастные клиничко-иммунологические особенности ХОБЛ // XXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. (Уфа, 25-28 октября 2011 г.). – Уфа, 2011. – С. 393 - 394.
7. Ульянова М.И., Провоторов В.М., Ромашов Б.Б. ХОБЛ с синдромом анемии у мужчин и женщин: насколько существенны различия? // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития: материалы международной научно - практической конференции. (Москва, 26 февраля 2013 г.). – Москва, 2013. – С. 1 - 4.
8. Цыбжитова Э.Б. Морфофункциональная характеристика периферического звена эритрона больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в динамике лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2010. – 6 с.
9. Шубникова Е.Ф. Функциональная морфология тканей / Е.Ф.Шубникова. - М.,: МГУ, 1981. - 376 с.
10. Kent B.D. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression / B.D. Kent, P.D. Mitchell, W.T. McNicholas // International Journal of COPD. – 2011. № 6. - P. 199–208.

11. Lucantoni G. The red blood cell as a biosensor for monitoring oxidative imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo and in vitro study / G. Lucantoni, D. Pietraforte, P. Matarrese [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. - Vol. 8, № 7. - P. 1171-1182.
12. Meyer K.C. Aging / K.C. Meyer // *Proc Am Thorac Soc.* – 2005. - Vol. 2, № 5. - P. 433-439.
13. Wrobel J.P. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: A pathophysiologic review / J.P. Wrobel, B.R. Thompson, T. J. Williams // *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* – 2012. - Vol. 31, № 6. – 560 p.

References.

1. Avdeev, S.N. *Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih v tablicah i shemah* [Chronic obstructive pulmonary disease in tables and diagrams]. Moscow, Atmosfera, 2003. 24 p.
2. Dvoreckij L.I. *Pul'monologija.* 2012, no. 2, pp. 5 – 11.
3. Zabinjakov N. A., Prashchayeu K.I., Dovgij P.G.[i dr.] *Uspehi gerontologii.* 2013, Vol. 26, no. 2, pp. 373-378.
4. Kornouhova I.Ju. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovanij jeritrocitov, lejkocitov i trombocitov u muzhchin, bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'ju legkih: Avtoref. dis. kand. med. nauk.* Astrahan'. 2003.
5. Mishina N.A. *Osobennosti strukturno-funkcional'nyh svojstv jeritrocitov u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'ju legkih: Avtoref. dis. kand. med. nauk.* Samara. 2011.
6. Panasjukova O.R., Kadan L.P., Rekalova E.M.[i dr.] *XXI Nacional'nyj kongress po boleznjam organov dyhanija. Sbornik trudov kongressa (XXI National Congress on Respiratory Diseases. Proceedings of the Congress).* Moscow, 2011, pp. 393-394.
7. Ul'janova M.I., Provotorov V.M., Romashov B.B. *Medicina: aktual'nye voprosy i tendencii razvitija: materialy mezhdunarodnoj nauchno - prakticheskoy konferencii (Medicine: current issues and trends in the development of the International Scientific and Practical Conference).* Moscow, 2013, pp. 1-4.
8. Cybzhitova Je.B. *Morfofunkcional'naja harakteristika perifericheskogo zvena jeritrona bol'nyh hronicheskimi nespecificheskimi zabojevanijami legkih v dinamike lechenija: Avtoref. dis. kand. med. nauk.* Moskva. 2010.

9. Shubnikova E.F. *Funkcional'naja morfologija tkanej* [Functional morphology of tissues]. Moscow, MGU, 1981. 376 p.
10. Kent B.D., Mitchell P.D., McNicholas W.T. *International Journal of COPD*. 2011, no. 6, pp. 199 – 208.
11. Lucantoni G., Pietraforte D., Matarrese P. [et al.] *Antioxid Redox Signal*. 2006, Vol. 8, no. 7, pp. 1171 - 1182.
12. Meyer K.C. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; Vol. 2, no. 5, pp. 433 - 439.
13. Wrobel J.P., Thompson B.R., Williams T. J. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012, Vol. 31, no. 6, 560 p.