

УДК [616.155.194-002.151-005.1-06:612.111/.112:612.127.2]-07(045)

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ СООТНОШЕНИЙ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Садчиков Д.В., Хоженко А.О.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: ahozhenko@gmail.com

Несмотря на то, что проблема постгеморрагической анемии достаточно хорошо изучена, вопрос о возможном влиянии взаимоотношений форменных элементов на кислородтранспортную функцию крови остается неясным. Целью исследования являлась оценка влияния межклеточных соотношений форменных элементов крови на ее кислородтранспортную функцию. Было проанализировано 93 случая постгеморрагической анемии вследствие массивной кровопотери из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. После получения первичной информации больные были разделены на группы методом кластерного анализа на основе соотношения количества эритроцитов и лейкоцитов. Изучались динамика клеточного состава, показатели кислородного обмена, частота осложнений, исходы лечения. Больные с пониженным эритроцитарно-лейкоцитарным соотношением имеют больше гнойно-септических осложнений, а также проявляют тенденцию к более высокой летальности и более длительному нахождению в отделениях интенсивной терапии в сравнении с остальными. У них также снижено содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Полученные результаты можно интерпретировать как влияние межклеточных соотношений на кислородтранспортную функцию крови. Поддержание адаптивных межклеточных соотношений в ходе трансфузионной терапии может быть целесообразным с точки зрения оптимизации транспорта кислорода.

Ключевые слова: лейкоциты, эритроциты, межклеточные соотношения, транспорт кислорода

THE LINKAGE OF INTERCELLULAR RELATIONS AND OXYGEN TRANSPORT BY BLOOD IN PATIENTS WITH POSTHEMORRHAGIC ANEMIA

Sadchikov D.V., Khozhenko A.O.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: ahozhenko@gmail.com

Despite the fact that the problem of posthemorrhagic anemia is well-studied, the relationship between proportion of blood cells and its capability to carry oxygen still remains unclear. The aim of research was to assess the effect of intercellular relations in blood on the oxygen transport. We carried out the analysis of 93 cases of posthemorrhagic anemia due to massive bleedings from the upper parts of gastrointestinal tract. Cluster analysis of obtained primary data distributed these cases into three groups, according to proportion of red and white blood cells. The study tested quantity of blood cells, number of parameters of oxygen transport, as well as the rate of complications and outcomes. We found that patients with decreased erythrocyte-leukocyte proportion tend to stay longer in intensive care unit and in hospital. They have lower oxygen content in blood and also more infectious complications in comparison with other patients. Obtained results show that intercellular relations in blood can affect oxygen transport in these patients. Maintaining the adaptive intercellular relations in blood in order to improve oxygen transport during infusion therapy is likely to be the sensible measure.

Keywords: white blood cells, red blood cells, intercellular relations, oxygen transport

Массивная кровопотеря представляет собой одно из самых распространенных повреждений организма человека на всем пути эволюции. Наряду с этим, проблема не утрачивает актуальности и в наши дни [1]. По свидетельству зарубежных авторов, в последние годы массивная кровопотеря вследствие тяжелой травмы вышла на первое место в мире среди причин смерти у молодых [6]. В Российской Федерации частота встречаемости острой кровопотери не имеет тенденции к снижению [2].

На третьи сутки после кровотечения основным фактором, определяющим тяжесть состояния пациента с острой кровопотерей, становится постгеморрагическая анемия [8]. Несмотря на значительную толерантность организма к анемии, ее наличие обуславливает ухудшение доставки кислорода [10] и потребления его тканями, что приводит к замедлению репаративных процессов [5],

а у отдельных категорий больных (например, у больных тяжелыми формами ИБС, тяжелой черепно-мозговой травмой) может определять исход [3, 7].

Проблема постгеморрагической анемии и ассоциирующейся с ней гипоксии тканей все еще далека от разрешения. Имеющиеся на настоящий момент исследования по этой проблеме в основном сконцентрированы вокруг объема циркулирующей крови, количества эритроцитов и содержания гемоглобина в единице объема крови [4]. На оценке этого аспекта основывается и общепринятый подход к интенсивной терапии массивной кровопотери: показания к гемотрансфузии базируются и ограничиваются состоянием центральной гемодинамики и количественными параметрами красной крови [9].

Однако за рамками внимания исследователей остается вопрос о взаимном влиянии

кислородтранспортной функции красных клеток крови и содержания в крови других форменных элементов. Это противоречит системному подходу в оценке постгеморрагических изменений клеточного компонента крови, а значит, снижает эффективность их интенсивной терапии. В связи с этим исследование количественных отношений эритроцитов и лейкоцитов при массивной кровопотере представляет определенный интерес.

Цель исследования: повышение оценки транспорта кислорода кровью у больных с постгеморрагической анемией на основе изучения влияния эритроцитарно-лейкоцитарных межклеточных отношений на кислородтранспортную функцию эритроцитов.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 93 пациента с постгеморрагической анемией вследствие состоявшейся массивной кровопотери из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, находившиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Все пациенты – мужского пола, в возрасте от 25 до 55 лет. В исследуемую выборку входили больные с кровотечением из язв двенадцатиперстной кишки (42 чел.), язв желудка (24 чел.), вследствие синдрома Меллори-Вейсса на фоне острой алкогольной интоксикации (27 чел.). Средний возраст исследуемой выборки составлял 43 года, медиана – 48 лет. В среднем время от появления симптоматики кровотечения до момента поступления в клинику равнялось восьми часам.

Критериями исключения были гематологические и гнойно-воспалительные заболевания в момент поступления, хроническая дыхательная и сердечная недостаточность, рецидивы кровотечения или оперативное вмешательство в ходе наблюдения.

Пробы крови забирались из центральной вены и лучевой артерии трехкратно: при поступлении, на третьи сутки и на пятые сутки от поступления больных в стационар. Исследовалось количество форменных элементов в единице объема крови, концентрация гемоглобина, гематокритная величина на аппарате Sysmex KX-21N (Великобритания). Лейкоцитарная формула определялась при световой иммерсионной микроскопии методом Шиллинга, с окраской препарата по Романовскому – Гимзе.

В план обследования входили также измерение насыщения кислородом гемоглобина артериальной (SaO₂) и венозной (SvO₂) крови, напряжения кислорода в артериальной (paO₂) и венозной (pvO₂) крови на аппарате Ciba-Corning (Великобритания). Разброс значений pH и pCO₂ у больных исследуемой группы не превышал 10%. Исходя из этих показателей, вычислялись кислородная емкость крови (КЕК), содержание кислорода в артериальной (Ct_aO₂) и венозной (Ct_vO₂) крови и разница между ними (ΔCt_{a-v}O₂). Определялся показатель pO₂ 50 методом Severinghaus (1973). Также оценивалось количество осложнений и выживаемость с целью определить влияние выявленных изменений на эффективность интенсивной терапии.

Полученные данные описывались при помощи непараметрических методов статистики: медианы Me, интерквартильного интервала Q₃-Q₁. Вид статистического распределения полученных первичных данных верифицировался при помощи критерия Шапиро-Уилка. С целью статистической обработки использовались для выявления корреляции – критерий ранговой корреляции Спирмена, для оценки различий между группами – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Уилкоксона. Результаты считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

Методом кластерного анализа с использованием k-средних были выделены три группы пациентов на основе частного от количества эритроцитов и количества лейкоцитов в крови – эритроцитарно-лейкоцитарного индекса (ЭЛИ). В группу сравнения входили больные с медианным значением индекса – 302,1 (44 чел), в первую группу – больные с повышенным ЭЛИ – 570,8 (23 чел), во вторую группу – со сниженным значением ЭЛИ – 133,3 (26 чел). Сформированные группы были сопоставимы по проводимой терапии и, в частности, по среднему объему переливаемой эритроцитарной массы (600 ± 84 мл/чел.) и сроку ее хранения (18 ± 5 сут).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов при поступлении выявлялась анемия различной выраженности: медиана числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокритной величины в первой группе была выше, чем во второй ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Клеточный состав крови больных исследуемых групп при поступлении

Показатель	Группа сравнения при поступлении, Me (Q ₃ -Q ₁)	Первая группа при поступлении, Me (Q ₃ -Q ₁)	Вторая группа при поступлении, Me (Q ₃ -Q ₁)
Эритроциты, ·10 ¹² /л	3,11 (1,06)	3,18 (0,43)	1,76(1,27)
Гемоглобин, г/л	98 (13)	106 (11)	57 (31)
Гематокрит, %	29 (9)	30 (3)	15,6 (13)
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	210,5 (78,5)	192 (42)	166 (12)
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	9,4 (3,83)	5,8 (0,75)	15,2 (2,4)
Процент палочкоядерных лейкоцитов	7 (5,2)	10 (4)	9 (1)
Процент сегментоядерных лейкоцитов	70 (9)	73 (6)	72 (18)
Процент моноцитов	3 (4)	3 (2)	5 (4)
Процент лимфоцитов	17 (9)	14 (8)	11 (6)

На третьи сутки во всех группах снижалось количество эритроцитов, концентрация гемоглобина и гематокритная величина на фоне проводимого лечения. Динамика количества лейкоцитов в сторону уменьшения отчетливо ($p < 0,05$) прослеживалась лишь для второй группы, в то же время в группе сравнения и в первой группе изменения количества лейкоцитов места не имели.

На пятые сутки во всех группах возникла тенденция к увеличению concentra-

ции гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов; различия в структуре лейкоцитарной формулы между группами уменьшались.

ЭЛИ, при поступлении имевший достоверные различия между группами, на третьи сутки таковых не демонстрировал. К пятым суткам лишь группа 1 была достоверно отлична от группы сравнения и группы 2. Несмотря на малую достоверность, прослеживается тенденция к сохранению паттерна ЭЛИ (рис. 1).

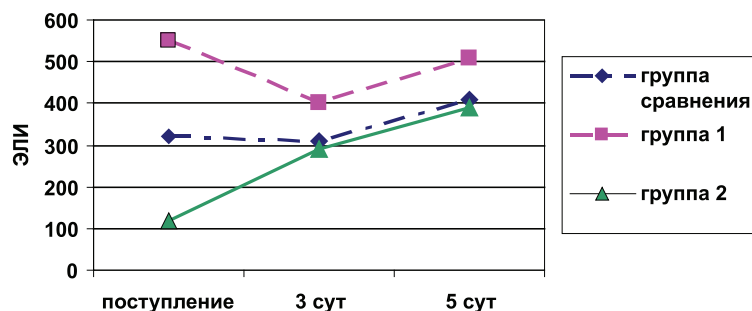


Рис. 1. Динамика ЭЛИ у больных исследуемых групп

При поступлении все группы были сопоставимы по насыщению артериальной крови кислородом. Вторая группа отличалась сниженной кислородной емкостью крови по сравнению с первой, и группой сравнения ($p > 0,05$). Содержание кислорода в артериальной крови во второй группе также было значимо и достоверно

ниже, чем в первой группе и группе сравнения. Содержание кислорода в венозной крови больных первой группы было незначимо выше относительно группы сравнения, и значимо выше, чем во второй ($p < 0,05$). Артериовенозная разница не различалась значимо между группами (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кислородного обмена у больных исследуемой выборки при поступлении

Показатель	Группа сравнения, Ме (Q ₃ -Q ₁)	Группа 1, Ме (Q ₃ -Q ₁)	Группа 2, Ме (Q ₃ -Q ₁)
SaO ₂ , %	97 (3,3)	96 (2)	95 (3)
SvO ₂ , %	75 (8)	74 (8)	75 (6)
paO ₂ , мм рт ст	78,5 (13,25)	79 (4)	72 (13,5)
pvO ₂ , мм рт ст	54 (9)	60 (15)	65 (12)
КЕК, мл/л	131,32 (67)	142 (14,74)	76,38 (41,54)
Ct _a O ₂ , мл/л	96,40 (48,55)	99 (18,6)	76 (23,1)
Ct _v O ₂ , мл/л	69,15 (8,8)	73,2 (16)	53 (10)
ΔCt _{a-v} O ₂ , мл/л	27,25 (3,2)	25,8 (3,8)	23 (1,4)

На третьи сутки в кислородном статусе происходили следующие изменения: кислородная емкость крови снижалась в первой группе – 105,86 (30,15) мл/л и группе сравнения – 108,54 (24,79) мл/л, в то время как во второй группе она возрастала – 115,24 (26,8) мл/л; в результате наблюдалась тенденция к унификации групп и значимость различий по этому показателю терялась ($p < 0,05$). По содержанию кислорода в ар-

териальной крови группы более не различались: в группе сравнения 98,46 (16,8) мл/л, в первой группе – 101,2 (21,4) мл/л, во второй – 96,35 (17,5) мл/л.

На пятые сутки описанные тенденции не претерпевали изменений.

Показатель pO₂ 50 характеризовался довольно малым диапазоном изменений, не имея достоверных различий между группами на всех этапах исследования (рис. 2).

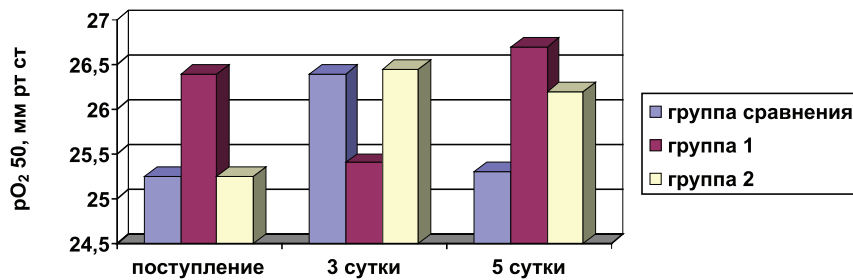


Рис. 2. Значения показателя $pO_2 50$ у больных исследуемых групп

В ходе корреляционного анализа обнаружена сильная позитивная корреляция между процентным содержанием лимфоцитов и содержанием кислорода в артериальной крови ($r = 0,81, p < 0,05$), а также абсолютным числом лимфоцитов и содержанием кислорода в артериальной крови ($r = 0,81, p < 0,05$). Эта тенденция сохранялась на всех трех этапах исследования, не демонстрируя отчетливого усиления или ослабления.

Также была отмечена объяснимая сильная корреляция между показателями кислородной емкости крови, содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Однако корреляции показателей красной крови с артериовенозной разницей обнаружено не было.

Число зарегистрированных гнойно-септических осложнений было достоверно выше в группе 2 (табл. 3).

Таблица 3

Гнойно-септические осложнения у больных исследуемых групп

Осложнение	Группа сравнения	Группа 1	Группа 2
Пневмония, число случаев	4	2	7
Абсцессы мягких тканей, число случаев	–	–	2
Сепсис, число случаев	–	–	1

Исследуемые группы имели различия и по срокам госпитализации и пребыванию в ОРИТ: больные группы 2 находились в стационаре ($p < 0,05$) и ОРИТ ($p > 0,05$) дольше, а также имели летальность ($p > 0,05$) выше по сравнению с больными других групп. Различия в летальности между группами не были достоверными (табл. 4).

Таким образом, у больных хирургического профиля с тяжелой постгеморрагической анемией выявлены количественные взаимоотношения форменных элементов крови, не укладывающиеся в единый механизм.

Таблица 4

Летальность у больных исследуемых групп

	Группа сравнения 1	Группа 1	Группа 2
Летальность, %	10	8	12
Длительность пребывания в ОРИТ, сут	4	2	5
Длительность госпитализации, сут	12	11	16

Отражающий соотношение эритроцитов и лейкоцитов ЭЛИ может изменять свое значение как за счет числителя, так и за счет знаменателя. В исследуемой выборке ЭЛИ имел объяснимую тенденцию к снижению при более выраженной анемии ($r = -0,85$). Однако число лейкоцитов у больных исследуемых групп обратно коррелировало с числом эритроцитов ($r = -0,73$). Это свидетельствовало о стереотипности ответа обеих составляющих ЭЛИ на анемию. Корреляционный анализ выявил слабую связь содержания кислорода и числа лейкоцитов ($r = -0,39, p > 0,05$). Однако взаимосвязь содержания кислорода в крови с ЭЛИ ($r = 0,94, p < 0,05$) более тесная, чем с количеством лейкоцитов, и даже эритроцитов ($r = 0,92, p < 0,05$). Это указывает на значение межклеточных соотношений в крови как самостоятельного фактора, оказывающего влияние на ее кислородтранспортную функцию.

Понижение ЭЛИ, независимо от абсолютных значений числителя и знаменателя, у больных достоверно связано со значительным снижением содержания кислорода в артериальной и венозной крови. При этом газотранспортная функция гемоглобина, согласно показателю $pO_2 50$, остается неизменной. Не меняется артериовенозная разница по кислороду, что свидетельствует о стабильности центральной гемодинамики и потребления кислорода.

Описанные взаимоотношения между эритроцитами и лейкоцитами у больных

с тяжелой постгеморрагической анемией не связаны достоверно с летальностью, однако имеют влияние на частоту гнойно-септических осложнений.

Повышение индекса относительно медианного значения создает тенденцию к повышению содержания кислорода в артериальной крови, что будет уточнено в последующих исследованиях.

В дальнейших исследованиях, кроме того, планируется изучить механизм причинно-следственной связи между ЭЛИ и содержанием кислорода в артериальной крови, а также активность лейкоцитов при различных значениях ЭЛИ и pO_2 50.

Выводы

Содержание кислорода в артериальной и венозной крови больных с тяжелой постгеморрагической анемией прямо пропорционально значению эритроцитарно-лейкоцитарного индекса.

Полученные данные можно трактовать как результат влияния межклеточных взаимоотношений в системе крови на кислородтранспортную функцию эритроцитов. Установленные факты не укладываются в рамки общеизвестных механизмов кислородтранспортной функции гемоглобина, что подтверждает и отсутствие связи показателя pO_2 50 с эритроцитарно-лейкоцитарным индексом.

С клинической точки зрения, полученные результаты могут свидетельствовать о целесообразности сохранения адаптивных взаимоотношений форменных элементов в процессе инфузионно-трансфузионной терапии.

Список литературы

1. Острая массивная кровопотеря / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулуток, С.А. Васильев. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.
2. Интенсивная терапия: национальное руководство; под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 960 с.
3. Царенко С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. – М.: Медицина, 2005. – 352 с.
4. Corwin H.L. Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill// *Semin. Dial.* – 2006. – Vol. 19, №6. – P. 513–516.
5. Patel M.S., Carson J.L. Anemia in the preoperative patient // *Med. Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 93, №5. – P. 1095–1104.
6. Ribeiro M.A. Jr., Epstein M.G., Alves L.D. Volume Replacement in Trauma// *Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg.* – 2009. – Vol. 15, №4. – P. 311–316.

7. Shander A. Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications// *Surgery.* – 2007. – Vol. 142, №4. – P. 20–25.

8. Shermock K.M., Horn E., Rice T.L. Erythropoietic agents for anemia of critical illness// *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 65, № 6. – P. 540–546.

9. Spahn D.R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology* – 2010. – Vol. 113, № 2. – P. 482–495.

10. Tsui A.K. Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle/ A.K. Tsui, N.D. Dattani, P.A. Marsden, M.H. El-Beheiry, H.P. Grocott, E. Liu, G.P. Biro, C.D. Mazer, G.M. Hare // *Can. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 57, № 8. – P. 779–791.

References

1. Gelfand, B.R., and A.I. Saltanov. *Intensivnaya terapiya: natsional'noe rukovodstvo* [Intensive Care: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Print.
2. Tsarenko, S.V. *Neiroreanimatologiya: Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovooy travmy* [Neuroreanimatology: Intensive care in neurotrauma]. Moscow: Medicine, 2005. Print.
3. Vorobiev, A.I., V.M. Gorodetsky, E.M. Shulutko, and S.A. Vasiliev. *Ostraya massivnaya krvopoterya* [Acute massive blood loss]. Moscow: GEOTAR-MED, 2001. Print.
4. Corwin H.L. *Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill – Semin. Dial.* 2006. Vol. 19. no. 6. pp. 513–516.
5. Patel M.S., Carson J.L. *Anemia in the preoperative patient – Med. Clin. North. Am.* 2009. Vol. 93. no. 5. pp. 1095–1104.
6. Ribeiro M.A. Jr., Epstein M.G., Alves L.D. *Volume Replacement in Trauma – Ulus. Travma Acil. Cerrahi Derg.* 2009. Vol. 15. no. 4. pp. 311–316.
7. Shander A. *Financial and clinical outcomes associated with surgical bleeding complications – Surgery.* 2007. Vol. 142. no. 4. pp. 20–25.
8. Shermock K.M., Horn E., Rice T.L. *Erythropoietic agents for anemia of critical illness – Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008. Vol. 65. no. 6. pp. 540–546.
9. Spahn D.R. *Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology.* 2010. Vol. 113. no. 2. pp. 482–495.
10. Tsui A.K. *Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle / A.K. Tsui, N.D. Dattani, P.A. Marsden, M.H. El-Beheiry, H.P. Grocott, E. Liu, G.P. Biro, C.D. Mazer, G.M. Hare – Can. J. Anaesth.* 2010. Vol. 57. no. 8. pp. 779–791.

Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ», г. Саратов;

Дубошина Т.Б., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 20.02.2012.