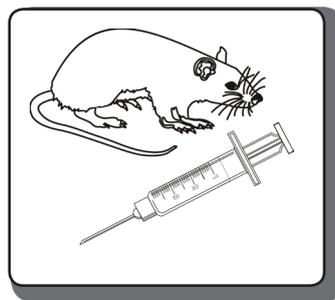


Теоретическая и экспериментальная МЕДИЦИНА



УДК 616.1+616.15

В.А. Добрых¹, Л.А. Овчинникова², И.З. Баткин¹, И.В. Уварова¹, Т.К. Тен¹, Т.П. Мамровская¹,
В.А. Никулина¹, Е.А. Линник²

ЛЕЙКОГРАММА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ОТНОШЕНИЙ СИММЕТРИИ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8 (4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;
²301-й Окружной военный клинический госпиталь, ул. Серышева, 1, тел.: 8 (4212) 39-77-23, г. Хабаровск

Резюме

Проведено сопоставление числа лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов периферической крови между 4 клиническими группами пациентов мужского пола: практически здоровых людей и больных с минимальными, умеренно выраженными и тяжелыми клиническими проявлениями имевшихся у них преимущественно острых воспалительных соматических заболеваний. Всего проанализировано 13 824 лейкограммы у 9719 пациентов.

Установлена связь обобщенной тяжести состояния пациентов с уровнем лейкоцитоза, гранулоцитоза и степенью лимфопении. Содержание моноцитов относительно обобщенной тяжести течения заболеваний было практически инвариантным. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, количество и соотношение клеток крови приобретало признаки хаотической системы с появлением элементов новой упорядоченности.

Ключевые слова: лейкограмма, тяжесть заболеваний, симметрия.

V.A. Dobrykh¹, L.A. Ovchinnikova², I.Z. Batkin¹, I.V. Uvarova¹, T.K. Ten¹, T.P. Mamrovskaya¹,
V.A. Nikulina¹, E.A. Linnik²

LEUKOGRAM OF PERIPHERAL BLOOD AND GRAVITY OF CURRENT SOMATIC DISEASES FROM SYMMETRY ASPECT

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk
²301 Regional Military Hospital, Khabarovsk, Russia

Summary

The comparison is made on the number of leucocytes, granulocytes, lymphocytes and monocytes of peripheral blood in 4 clinical groups of male patients: practically healthy people, patients with the mild, moderately expressed and serious clinical manifestations of main acute inflammatory diseases. The analysis is based on 13824 leukograms of 9719 patients.

There is a connection of the generalized severity of a patient's condition with a level of leukocytosis, granulocytosis and a degree of lymphocytopenia. The content of monocytes with respect to the generalized severity of the disease was practically invariant. The amount and the ratio of blood cells in patients in critical condition was presented as a chaotic system with appearance of elements of new orderliness.

Key words: leukogram, the severity of disease, symmetry.

Типичные изменения клеточного состава крови, происходящие в физиологических и патологических условиях, являются отражением функционирования сложной многозвеневой системы регулирования ге-

мопоэза и транспорта клеток в кровяное русло и ткани [5, 6, 9-11]. Лейкоциты крови (гранулоциты, лимфоциты и моноциты) функционально различны, но при иммунном ответе и в процессе воспалительной

реакции, как известно, тесно кооперируются между собой [10, 11].

Одним из частых проявлений отношений симметрии элементов системы служит их тождество, в том числе, в виде состояний равновесия, сохранения, устойчивости, соразмерности [1, 2]. В этом смысле нормальная стабильность содержания и связей лейкоцитов периферической крови, в целом, может быть рассмотрена как система взаимосимметричных отношений элементов, обладающая в то же время определенной вариативностью (диссимметричностью). Показателем изменения симметрии или диссимметрии по отношению к действию факторов, влияющих на гемцитологические показатели, может служить степень сохранения или модификации нормального состава клеток крови, а по изменениям клеточного состава можно оценить силу диссимметризирующего фактора.

Целью проведенного нами исследования стало сравнительное изучение с позиций «симметричного подхода» количественных параметров лейкограмм в разных популяциях пациентов мужского пола с соматическими заболеваниями разной тяжести.

Материалы и методы

Материалом исследований послужили результаты изучения клеточного состава периферической крови, взятой у пациентов ряда отделений 301-го Окружного военного клинического госпиталя (ОВКГ) г. Хабаровска в 2005-2011 гг.

В 1 группу обследованных вошли практически здоровые военнослужащие, проходившие плановое медицинское обследование (16 отделение - 1369 лейкограмм). Во 2 группу были включены пациенты кожного и глазного (8 и 14) отделений, у которых преобладали остро развившиеся местные патологические процессы с отсутствием или минимальными проявлениями системной воспалительной реакции (СВР) - 1571 лейкограмма. В 3, 4, 5 группы вошли пациенты пульмонологического и двух инфекционных отделений (соответственно 7, 17 и 26 отделения), у которых были диагностированы либо острые респираторные заболевания (ОРЗ, острый бронхит (2563 лейкограммы), внебольничная пневмония (1939 лейкограмм) либо острые кишечные инфекции (1512 лейкограмм). У пациентов этих групп усредненные проявления системной воспалительной реакции и общая тяжесть состояния (лихорадка, интоксикация) были заведомо выше, чем во 2 группе. В 6 группу мы включили пациентов реанимационного отделения, у которых различные патологические состояния объединялись критическими остротой, тяжестью поражения жизненно важных органов и нарушением их функций с частым присутствием СВР тяжелого течения (травмы, операции, инфекции, отравления, некротические поражения и др. - 4870 лейкограмм).

Таким образом, пациентов этих отделений мы рассматривали как отдельные популяции с заведомо разными усредненными уровнями СВР (1 уровень – ее отсутствие (16 отделение), 2 уровень – слабая выраженность (8 и 14 отделения), 3 уровень – умеренная СВР (7, 17, 26 отделения), 4 уровень – тяжелая СВР, критические нарушения жизненных функций (реани-

мационное отделение). Использованный подход, на наш взгляд, был правомочен в связи с возрастной и гендерной однородностью пациентов (мужчины-военнослужащие), профильным их распределением по отделениям, большим объемом сделанных выборок (влияние закона больших чисел) [4].

Между выделенными клиническими группами проводилось сопоставление степени инвариантности (симметричности) состава лейкоцитограмм. Подсчет и дифференцирование клеток крови осуществлялись в клинической лаборатории 301-го ОВКГ на лицензированных автоматических счетчиках с ручным просмотром квалифицированными лаборантами в режиме их обычной профессиональной деятельности. Рассчитывали концентрацию лейкоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и их соотношение в процентах, проводили расчет коэффициентов линейной парной корреляции содержания клеток разных видов по Пирсону. Различия показателей оценивались с помощью методов Манна-Уитни, Фишера, критерия знаков, а параметров распределения – путем определения средней величины, моды, коэффициентов эксцесса и асимметрии с использованием ресурсов программы Microsoft Office Excel 2003 [3, 4, 8].

Результаты и обсуждение

Среднее содержание лейкоцитов составило в 1 группе $7,9 \times 10^9$ /л, во 2 – $8,1 \times 10^9$ /л, в 3 – $9,4 \times 10^9$ /л, в 4 – $9,1 \times 10^9$ /л, в 5 – $8,4 \times 10^9$ /л, в 6 – $11,3 \times 10^9$ /л. Средний уровень лейкоцитов был повышен относительно всех групп обследованных только у пациентов реанимационного отделения, а относительно группы здоровых людей – у больных 7 и 17 отделений ($p < 0,05$). Кривые распределения содержания лейкоцитов в группах пациентов с разной выраженностью СВР были однотипными и статистически неразличимыми (взаимно симметричными): унимодалные, умеренно эксцессивные и асимметричные (тип распределения Максвелла) [8]. У пациентов с тяжелой СВР (6 группа) кривая распределения была значительно менее эксцессивна, более асимметрична, а мода существенно смещена в диапазон больших значений ($p < 0,05$), т.е. распределение имело более диссимметричный характер. Сравнительный анализ сезонной динамики усредненного содержания лейкоцитов не показал достоверных отклонений ни для одной из групп. Средние величины содержания гранулоцитов составили: в 1 группе – $4,4 \times 10^9$ /л, во 2 – $5,2 \times 10^9$ /л, в 3 – $6,5 \times 10^9$ /л, в 4 – $5,9 \times 10^9$ /л, в 5 – $5,4 \times 10^9$ /л, в 6 – $8,6 \times 10^9$ /л. Соотношение этих величин и достоверность различий между ними были аналогичными пропорциям содержания лейкоцитов, отражая повышение (диссимметризацию) гранулоцитоза в соответствии с тяжестью состояния пациентов. Кривые распределения содержания гранулоцитов напоминали графики распределения лейкоцитов: по мере усиления СВР (со 2 по 6 группы) снижалась эксцессивность, нарастала асимметрия, а значение моды смещалось с $3,9$ до $5,8 \times 10^9$ /л. Кривые распределения относительного содержания гранулоцитов, в целом, были более вариативными, причем распределение у пациентов с высокой СВР имело принципиально отличный от других групп резко асимметричный характер со ско-

сом влево и смещением моды в сторону больших значений (рис. 1). Эти изменения можно трактовать как формирование нового, зеркально симметричного распределения в других группах инварианта в условиях выраженной СВР. Усредненные значения абсолютного количества гранулоцитов по временам года не различались ни в одной группе обследованных.

Средняя величина содержания в крови лимфоцитов составила для 1 группы $2,9 \times 10^9$ /л, для 2 – $2,6 \times 10^9$ /л, для 3 – $2,6 \times 10^9$ /л, для 4 – $2,5 \times 10^9$ /л, для 5 – $2,5 \times 10^9$ /л, для 6 – $2,0 \times 10^9$ /л. Различия по этому показателю в 1 и 6 группах с другими группами были достоверными ($p < 0,05$). В целом, содержание лимфоцитов в соответствии с увеличением обобщенной тяжести состояния пациентов было менее вариативным, чем количество гранулоцитов, хотя общая тенденция нарастания лимфопении имела место.

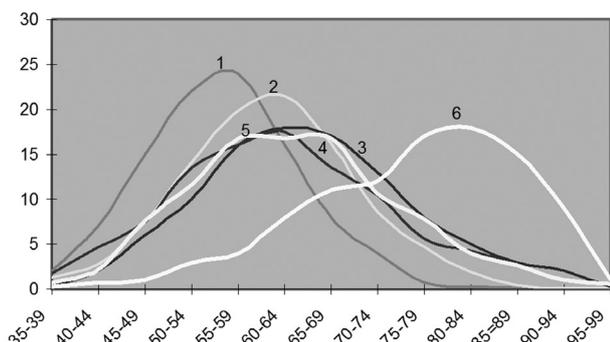


Рис. 1. Распределение содержания гранулоцитов в сравнимых группах (по оси абсцисс – количество гранулоцитов, по оси ординат – частота определенных значений (%))

Примечания. 1 - здоровые люди; 2 - пациенты с минимальной выраженностью СВР (8 и 14 отделения); 3-5 - пациенты с умеренно выраженной СВР (отделения соответственно 7, 17, 26); 6 - пациенты с тяжелыми проявлениями СВР (реанимационное отделение)

Числовые данные к рис. 1:

	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69
16 отд.	2	7	15	22	24	16	8
8+14	1,3	2,8	7,5	14,1	19,9	21,5	16,2
7 отд.	0,4	2	6	10	16	18	17
17 отд.	1,8	4,7	7,5	13,5	16,1	17,5	13,5
26 отд.	0,7	2,2	7,6	11,6	16,7	16,8	16,7
Реанимац.	0,3	0,7	1	3	4	8	11

	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99
16 отд.	4	0,8	0,3	0,1	0,1	0,1
8+14	8,6	4,7	1,9	0,4	0,2	0,1
7 отд.	13	8	5	3	2	0,3
17 отд.	10,4	5,6	4,2	2,7	1	0,5
26 отд.	10,6	7,8	4	2,7	1	0,6
Реанимац.	12	17	18	15	9	3

При сопоставлении параметров числа лимфоцитов был отмечен схожий тип их распределения во всех группах. Показатель моды в соответствии с тяжестью состояния пациентов смещался в сторону меньших значений (с $2,7 \times 10^9$ /л у здоровых до $1,4 \times 10^9$ /л у пациентов 6 группы) ($p < 0,05$). Кривые распределения относитель-

ных величин лимфоцитов имели правильную форму у здоровых и пациентов с минимальными проявлениями СВР, менее эксцессивные «негладкие» кривые отмечались в группах с СВР средней степени, а резко асимметричная полимодальная кривая - в группе пациентов с тяжелой СВР. Вид этой кривой по отношению к распределениям числа лимфоцитов в других группах имел признаки зеркальной симметричности. Отмечались моды в зонах 10-11% и 15-16%, достоверно превышавшие значения соседних вариантов выборки ($p < 0,01$) [8]. Кривая относительного содержания лимфоцитов у пациентов 7 и 17 отделений была более сглаженной, и хотя имелись два пика в областях 27-28% и 33-34%, их значения не отличались от величин соседних вариантов. Кривые распределения абсолютных значений лимфоцитов даже при выраженной СВР (6 группа) имели, в общем, правильный унимодальный характер, без «выскакивающих» вариант. При сопоставлении сезонной динамики значений абсолютного содержания лимфоцитов отмечены лишь различия весенних и осенних величин у пациентов 6 группы ($p < 0,05$).

Средняя величина содержания в периферической крови моноцитов составила для 1 группы $0,58 \times 10^9$ /л, для 2 – $0,53 \times 10^9$ /л, для 3 – $0,57 \times 10^9$ /л, для 4 – $0,67 \times 10^9$ /л, для 5 – $0,52 \times 10^9$ /л, для 6 – $0,62 \times 10^9$ /л. В 4 и 6 группах моноцитоз был достоверно выше, чем во 2 и 5 группах ($p < 0,05$). Эти данные, в общем, не показали связи содержания моноцитов и тяжести СВР.

Параметры распределения абсолютного и относительного содержания моноцитов в сопоставляемых группах различались очень мало. Даже в 6 группе кривая распределения была практически идентичной кривым в других группах больных (рис 2). Сезонные различия уровня моноцитоза в сравнимых группах отсутствовали ($p > 0,05$).

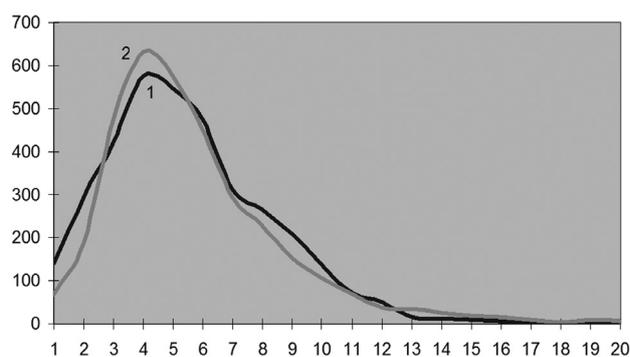


Рис. 2. Кривые распределения относительных величин моноцитов в группе пациентов реанимационного отделения (n=3554) – 1 и в объединенной группе пациентов 7 и 26 отделений (n=3391) – 2. По вертикали – количество исследований, по горизонтали – содержание моноцитов (%)

Числовые данные к рис. 2:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Реанимац.	140	295	421	576	546	476	312	266	210	139
7+26	68	189	475	630	575	449	293	228	152	105

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Реанимац.	72	50	15	14	10	5	1	4	1	1
7+26	68	38	34	26	18	16	8	4	8	7

Эти данные наглядно свидетельствуют о высокой инвариантности (симметричности) параметров содержания моноцитов периферической крови применительно к изменениям, связанным с усилением СВР.

Проведение корреляционного анализа между числом клеток лейкограммы в сравниваемых группах показало, что число гранулоцитов и лимфоцитов при патологии закономерно утрачивало взаимную корреляционную связь (симметричность), а другие межклеточные корреляции сохраняли умеренную выраженность и направление корреляционных связей, не зависящие от уровня СВР ($r = 0,28-0,43$).

Анализ частотного распределения величин коэффициента гранулоциты/мононуклеары показал, что характеристики кривых достаточно тесно связаны с выраженностью СВР и обобщенной тяжестью состояния пациентов. По мере роста этих показателей кривые приобретали все более асимметричный вид. У пациентов 6 группы кривая имела неправильный, низкоэксцессивный полимодальный вид с заметно выраженными пиками в областях 2,0-2,2 и 3,0-3,2, величины которых не соответствовали их принадлежности анализируемой выборке ($p < 0,05$), формируя таким образом отдельные частотные «скопления» (рис. 3) [8].

Таким образом, проведенный анализ показал практическое отсутствие сезонной изменчивости клеток лейкограммы (сезонную инвариантность). Обобщенная тяжесть состояния и выраженность СВР закономерным образом способствовали развитию гранулоцитоза и лимфопении, а количество моноцитов оставалось практически инвариантным (высокосимметричным). При слабовыраженной и среднетяжелой СВР распределение клеток лейкограммы было практически одинаковым (сохранялась симметричность относительно данного преобразования).

С позиций синергетической парадигмы можно предположить, что появление дополнительных частотных флуктуаций числа лимфоцитов и величин коэффициента гранулоциты/мононуклеары представляет собой процесс формирования особых самоорганизующихся диссипативных пространственно-временных клеточных структур [7].

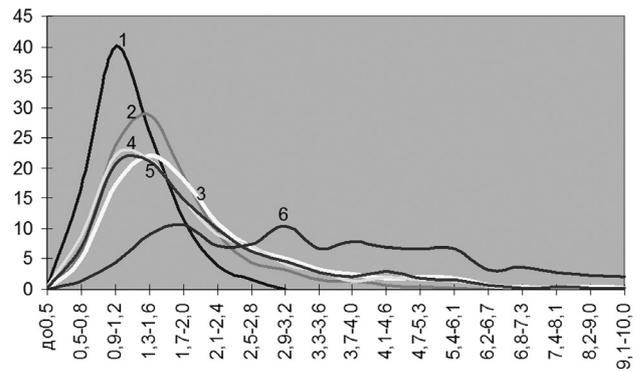


Рис. 3. Распределение величин коэффициента гранулоциты/мононуклеары в сравниваемых группах (по оси абсцисс – значения коэффициента, по оси ординат – их частота в %). 1 - здоровые люди; 2 - пациенты с минимальной выраженностью СВР (8 и 14 отделения); 3-5 - пациенты с умеренно выраженной СВР (отделения соответственно 7, 17, 26); 6 - пациенты с тяжелыми проявлениями СВР (реанимационное отделение)

Числовые данные к рис. 3:

	до 0,5	0,5-0,8	0,9-1,2	1,3-1,6	1,7-2,0	2,1-2,4	2,5-2,8	2,9-3,2
16	0,5	16,6	39,9	25,9	11,5	3,9	1,7	0,1
8+14	0,2	6,3	23,6	28,8	18,9	9,2	4,4	3,3
7 отд.	0,1	5,2	17,2	22,1	18,2	11	6,9	5,1
17 отд.	0,4	8,7	22	21,4	14,9	9	7,3	4,2
26 отд.	0,3	7	20,6	21	14,9	10	6,2	4,7
Реанимац.	0,1	1,4	4,4	9,1	10,7	7,3	7,4	10,5

	3,3-3,6	3,7-4,0	4,1-4,6	4,7-5,3	5,4-6,1	6,2-6,7	6,8-7,3	7,4-8,1	8,2-9,0	9,1-10,0
16										
8+14	1,7	1,3	0,8	0,5	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
7 отд.	3,2	2,5	1,9	2,1	1,9	0,7	0,5	0,3	0,5	0,3
17 отд.	3	1,5	2,2	1,7	1,5	0,6	0,5	0,4	0,2	0,2
26 отд.	2,8	2	2,9	1,8	1,6	0,7	0,3	0,5	0,3	0,3
Реанимац.	6,7	7,9	7	6,8	6,7	3,2	3,6	2,7	2,3	2,1

Литература

1. Вейль Г. Симметрия: монография / пер с англ.- М.: Изд-во ЛКИ, 2007. - 192 с.
2. Готт В.С. Философские проблемы современной физики: монография.- М.: Высшая школа, 1988. - 343 с.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов: монография.- Л.: Медицина, 1978. - 296 с.
4. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: монография. - СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. - 432 с.
5. Исследование крови в клинической практике: монография [под ред. Г.И. Козинца и В.А. Макарова]. - М.: Триада-Х, 1997. - 480 с.
6. Норма в медицинской практике: справочное пособие [под ред. А.В. Литвинова]. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 138 с.

7. Пригожин И.Р., Стенгерс И. Время, хаос, квант: к решению парадокса времени: монография / пер. с англ.- М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2009. - 232 с.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях: монография.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. - 256 с.
9. Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Курзина Е.Л. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности при двух вариантах сепсиса // www Medline-Online. Ru, 26.09.2005. Режим доступа: http://www.giruda.ru/25_116241 (дата обращения 7.01.2012)
10. Шиффман Ф.Дж. Патолофизиология крови: монография / пер.с англ. - М. - СПб.: «Издательство Бином» - «Невский диалект», 2000. - 448с.
11. Weiss L.P. Functional organization of hematopoietic tissue. In: Hoffman R.H. et al. (eds). Hematology: Basic principles and Practice, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1995. - P. 193-206.