

Yu. I. Feshchenko, L. M. Kuryk, K. V. Nazarenko

National Institute of Phthysiology and Pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine

Structural And Functional Changes In Red Blood Cells In Patients With Bronchial Asthma Against The Background Of Long-term Follow-up Standard Medical Treatment

Key words: *bronchial asthma in adults, blood rheological properties, morphofunctional properties of red blood cells.*

While studying pathogenesis of bronchopulmonary diseases, research workers aim their increased interest at red blood cells, due to their important role in maintaining homeostasis at the level of the whole organism. The most important functions of red blood cells include uptake of oxygen in the lungs, transportation of oxygen to the tissues and carbon dioxide from the tissues to the lungs [1]. Yet, the value of red blood cells in the body is not limited to the gas transport function. They are involved in control of thrombus formation, acid-base balance, water-electrolyte metabolism and immune responses, they are known to maintain stable internal environment [2].

The notion of «erythron» was introduced back in 1935 and later it received wide recognition due to the development of erythrokinetics and quantitative measurement of the system. Under physiological conditions, the ratio of individual erythron parts is stable, which is provided by the rate of formation and destruction of red blood cells. In the presence of pathologies of various origins the erythrocytic system features molecular and biochemical changes of both compensatory and maladaptive nature [8–10]. The morphological changes in red blood cells caused by various reasons encourage disorders in the regulating function of maintaining processes in homeostasis [7, 11].

All red blood cells comprise heterogeneous populations based on their surface structure. There are several types of circulating red blood cells depending on their

morphological shape: discocytes, echinocytes (acanthoids), target cells and annulocytes (spherocytes). In healthy adults, discocytes account for 80 % of the total number of red blood cells. Annulocytes (spherocytes) represent the final stage of development of red blood cells, since having lost their deformation ability and ability to change shape they become more vulnerable to the effects of pathological factors and yield to haemolysis. Red blood cells have mosaic and liquid-crystal membranes consisting of double lipid layer with immersed protein structures [13–15].

The proteins in the bilayer are very labile. Interacting with each other, protein molecules form membrane skeletons, ensuring its stability. Red blood cells have only a superficial cytoskeleton, which is a detergent-resistant aggregation of proteins connected to the membrane, forming a chain along the inner surface of the plasma membrane facing the cytoplasm. The cytoskeleton strengthens the membrane, ensuring its unity with the lipid bilayer, providing the membrane with internal mobility and flexibility. Transformation processes and death of red blood cells are preconditioned by changing transmembrane orientation of phospholipids from the inside of the membrane to the outside [16]. Red blood cells with altered cytoarchitectonics lose their ability to deform, which reduces interaction between their membranes and capillary walls and violates oxygen transportation through the blood-air and blood-tissue barriers.

Deformation ability of red blood cells is an energy-dependent process. The biconcave shape of red blood cells providing adequate participation of cells in gas exchange is achieved by preserving adequate number of macroergs (ATP) and protein-lipid balance of erythrocyte membrane [17]. Depletion of the ATP content in red blood cells leads to blocking of ion pumps and ion balance change in cells.

Oxygen-binding properties of red blood cells play an important role in physiological mechanisms of balance maintenance between the processes of free radical oxidation and antioxidant protection in human body. These properties determine the nature and amount of oxygen diffusion to the tissues, depending on the need for it and its efficiency, contributing to prooxidant-antioxidant balance, exhibiting either antioxidant or prooxidant properties, depending on the situation [6, 12].

Therefore, the deformation ability of red blood cells is not only a master factor in transportation of oxygen to peripheral tissues, but also the mechanism affecting efficiency of the body's antioxidant defence system and playing a key role in rheological properties of blood. Since red blood cells are responsible for oxygen supply in all energy-producing processes, disruption of blood oxygen delivery to the tissues is considered to be an indicator of severity of pathological processes and metabolic changes in red blood cells and the body in general. The growing heterogeneity of red blood cells pool and increase of specific weight of transformed forms reflect violations in red blood cells membrane structure and metabolism [4, 5], and are unfavourable diagnostic and prognostic signs.

Detailed examination of morphological changes in red blood cells and induction of such mechanisms naturally raises the question of the possibility of existence of any specific changes in the ultrastructure of red blood cells during pathological processes of various origins.

The main changes in red blood cells affected by bronchial asthma (BA) have been actively studied in recent years. It was established that bronchial asthma, regardless of its severity, causes aggravation of deformation capacity and osmotic resistance of red blood cells, and severity of such disorders varies depending on the phase of the BA: they aggravate during exacerbation and improve during remission. We found no data regarding dynamic changes in elasticity of erythrocyte membranes in long-term monitoring of BA patients in the available literature, which made the work especially topical and relevant.

The main **objective** of the research work was to study the changes occurring in the morphological structure of red blood cells during bronchial asthma depending on severity of the disease in the context of dynamic long-term follow-up observation against the background of standard medical treatment.

Materials and methods

We examined 165 BA patients in remission, average age – (36.8 ± 5.8) . Diagnosis took into account their medical histories, clinical symptoms, respiratory function indices and bronchodilator reversibility. Selection of patients

based on severity of BA was conducted in accordance with the criteria of the Order of the MoH of Ukraine of 28.10.2003 No. 499 «On approval of instructions for provision of assistance to patients with tuberculosis and non-specific pulmonary diseases» and the Order of the MoH of Ukraine of 19.03.2007 «On approval of clinical protocols for provision of medical care in «Pulmonology» specialty» [18]. The control group consisted of 30 healthy volunteers who had no clinically significant severe pathologies, average age – (38.5 ± 6.5) . All patients received standard basic therapy chosen for remission period, which included the use of an inhaled corticosteroid and short-acting β_2 -agonist for reduction of asthma symptoms.

In the process of the follow-up observation patients were divided into 3 groups: 70 (42.4 ± 7.8) % – patients with mild persistent BA, 55 (33.3 ± 3.7) % – patients with moderate persistent BA, and 30 (18.2 ± 3.8) % – patients with severe persistent BA. All patients have achieved remission.

The degrees of deformation of red blood cells were studied using the method of acentric dehydration of biological fluids and NU 2 electron microscope with the MPS 60 photosystem manufactured by VEB Carl Zeiss, and using the BioVision program [21–24].

Ventilatory lung function was studied in all patients based on spirogram data with the analysis of the «flow-volume» curve of forced expiration and whole body plethysmography using Master Scope and MasterScreen BodyDiff units manufactured by Erich Jaeger (Germany) [19]. Case follow-up was conducted for 10 years. The results were taken into account every 5 years, when patients achieved remission. Statistical processing of the data was carried out with the help of licensed software products included in the Microsoft Office Professional 2000 software package (Excel) and an IBM Celeron PC [20, 21]. The research work was state-funded.

Results and Discussion

The results of the dynamic long-term follow-up show that speed spirometric indices of external respiration in patients with bronchial asthma are unstable, especially in cases of severe persistent disease, and despite the constant background therapy they tend to aggravate, particularly in cases of severe persistent BA.

In particular: almost all speed spirogram indices decrease within a ten-year interval. In cases of severe persistent disease the respectively specified changes are the most apparent, and respiratory failure is the severest. The total diffusion capacity of the lungs in patients with mild persistent bronchial asthma is stable and virtually identical to the indices in the group of healthy individuals, and in patients with moderate persistent BA, especially in patients with severe persistent BA, the index of membrane component of diffusion capacity of the lungs is reduced, which can be explained not only by the decrease of the gas exchange surface area: persistent inflammation in the respiratory tract causes hypertrophy of smooth muscle elements, thickening of the basement membrane, reduced elastic properties of vascular walls and accumulation of collagen fibres [179]. These pathogenic changes persist in the intervals between

exacerbations. Remodelling of the bronchi is caused by the damage of bronchial mucosa epithelium, disorders in its regeneration, active production of growth factors originating in inflammation effector cells, which occurs even at the early stages of the disease. Detailed information is presented in Table 1.

At the beginning of the follow-up observation, percentage composition indices of red blood cells in BA patients' peripheral blood showed an increase in the number of circulating red blood cells with rigid membrane structure, while membranes of degenerative erythrocytes were mostly covered with dense areas of protein-lipid layer. Given the obtained data, we tried to determine the increase of the number of red blood cells with low deformability in the BA patients' peripheral blood. This can be determined with the help of the deformation index (DI). The DI depends on the surface of red blood cells and their volume. The higher is the value of the DI, the higher the deformation capacity of red blood cells. Low DI means red blood cells are mostly represented by echinocytes, target and degenerative cells with low deformability.

Our studies showed that in patients with mild persistent BA the DI index per 100 erythrocytes in peripheral blood is just (0.25 ± 0.004) s.u. (in control group – (0.31 ± 0.002) s.u.), in patients with moderate persistent BA – (0.15 ± 0.002) s.u., in patients with severe persistent BA – (0.07 ± 0.001) s.u. at the beginning of the follow-up observation, yet, in 10 years the index changed as follows: in patients with mild persistent BA to (0.24 ± 0.004) s.u., in patients with medium persistent BA to (0.11 ± 0.002) s.u., and in patients with severe persistent BA to (0.02 ± 0.001) s.u.

The patients' morphological parameters of red blood cells undergo certain changes, depending on severity of bronchial asthma, according to the obtained data. Deviations in erythrocyte-metric indices were noticed in cases of mild persistent BA – reduction of the mean erythrocyte diameter (MED) to (6.95 ± 0.04) μm against the background of preservation of the reference range of the mean corpuscular volume (MCV) (83.9 ± 1.2) mm^3 compared to the control group (7.55 ± 0.01) μm and (83.7 ± 0.8) mm^3 , respectively. In patients with moderate persistent BA more apparent shifts in morphometric parameters were observed – reduction of the mean diameter to (5.88 ± 0.05) μm and erythrocyte spherulation to (80.9 ± 1.1) mm^3 . In patients with severe persistent BA a tendency to reduction of the MCV to (71.2 ± 1.1) mm^3 was observed against the background of a significant reduction of the MED to (4.12 ± 0.02) μm (see Fig. 1, 2).

10 years after, there were no essential changes in the pattern. Morphometric parameters of red blood cells in patients with mild persistence BA were virtually no different from those in the control group: MED – (6.88 ± 0.04) μm , MCV – (85.2 ± 1.1) mm^3 . A tendency to deterioration was observed in patients with moderate persistent BA: MED – (4.12 ± 0.02) μm , MCV – (70.9 ± 1.1) mm^3 . Patients with severe persistent BA experienced significant changes: MED – (2.15 ± 0.01) μm , MCV – (61.3 ± 1.0) mm^3 .

We believe that progression of erythrocyte spherulation reflects the adaptive nature of changes in the qualitative

composition of the cell population, aimed at increase in respiratory surface of red blood cells and increase in oxygen capacity of blood required to maintain adequate tissue perfusion against the background of chronic bronchial obstruction.

Note: # statistically significant difference between indices at the beginning and at the end of the follow-up ($p < 0.005$).

A more detailed examination show that in patients with mild persistent BA the morphological pattern of the erythrocytic link is virtually indistinguishable from that of healthy individuals, in particular: discocytes – (84.9 ± 1.5) %, echinocytes – (3.2 ± 1.1) %, target cells – (5.2 ± 0.5) % (see Fig. 3). Spherical transformation of red blood cells in cases of mild persistent BA reflects the inclusion of adaptive mechanisms aimed at support of the homeostatic balance in the oxygen transportation system that maintains consistency of internal environment. 10 years after, the erythron pattern remained virtually unchanged.

A completely different pattern was observed in patients with moderate persistent BA.

The number of discocytes was (53.8 ± 1.2) %, echinocytes – (15.8 ± 1.1) %, target cells – (13.5 ± 0.5) %, degenerative RBC – (16.9 ± 0.8) %. 10 years after, the number of discocytes lowered to (47.1 ± 1.0) %, the number of echinocytes increased to (16.8 ± 0.3) %, the number of target cells grew up to (14.5 ± 0.6) %, and the number of degenerative RBC increased to (21.3 ± 1.2) % (see Fig. 4). There have been significant changes only in percentage of circulating target cells, which we believe to be an adaptive response to chronic bronchial obstruction.

In patients with severe persistent BA, the changes in the morphological structure of red blood cells were more pronounced, in particular: the number of discocytes was (46.0 ± 0.9) %, echinocytes – (17.5 ± 1.2) %, target cells – (16.7 ± 0.5) %, the number of degenerative RBC – (19.3 ± 0.9) %.

10 years after, there was a decrease in the number of discocytes to (36.7 ± 0.5) %, the number of echinocytes increased to (18.4 ± 0.8) %, the number of target cells – to (21.8 ± 0.9) %, and the number of degenerative RBC raised to (23.0 ± 1.2) % (see Fig. 4).

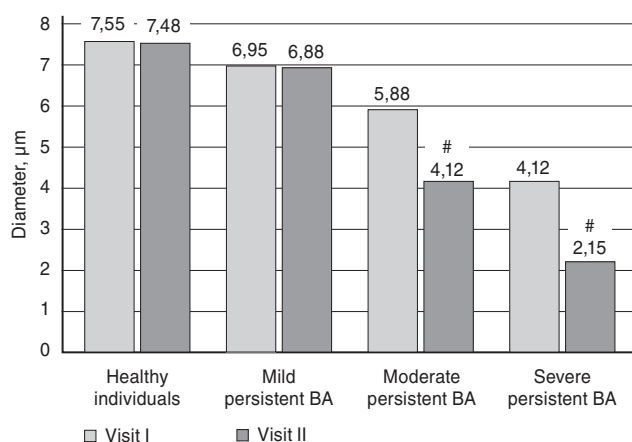
The abovementioned red blood cells dysmorphism indicates deep morphological damages and destabilization in the membranes of erythrocytes directly affecting their functional activity. Undoubtedly, the shape defines behaviour of erythrocytes in the microvasculature, determining adequate intercellular interactions while erythrocytes function as a contact system in the BA pathogenesis. The mechanisms of disorganization of the erythrocyte plasma membrane, which largely determine cell shape, primarily include intensification of the processes of free radical oxidation and energy production deficit. Morphologically deformed erythrocytes, being functionally incapable, are responsible for the lack of functioning effectiveness of adaptive mechanisms of the erythrocyte system aimed at levelling hypoxia and improvement of haemotissue perfusion.

Table 1

Indices of lung volumes, capacities, bronchial patency in patients with mild, moderate and severe persistent BA over time (M ± m)

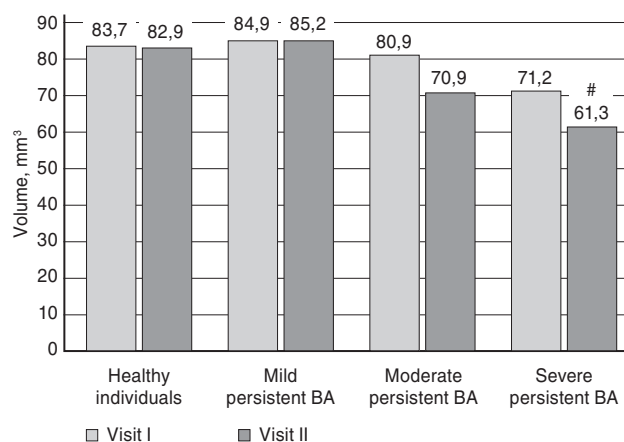
Indices	Group I		Group II		Group III	
	Visit I	Visit II	Visit I	Visit II	Visit I	Visit II
	n = 70		n = 55		n = 30	
R tot, %	105,9 ± 14,2	104,2 ± 14,2	135,5 ± 18,2	132,1 ± 18,1	142,3 ± 13,5*	200,1 ± 13,8**&
IC, %	110,8 ± 5,4	103,5 ± 5,2	92,6 ± 4,4#	91,8 ± 4,2#	92,1 ± 4,1	91,5 ± 4,0
VC _{MAX} , %	101,2 ± 5,9	100,1 ± 5,2	95,2 ± 4,9	93,8 ± 4,8	88,1 ± 5,2	80,1 ± 5,2
ERV, %	104,3 ± 8,5	102,4 ± 8,2	102,5 ± 5,5	101,4 ± 5,1	82,1 ± 6,2*	73,8 ± 4,3**&
RV, %	94,6 ± 8,7	96,1 ± 8,5	89,2 ± 6,7	92,5 ± 6,9	140,1 ± 7,2*	158,6 ± 7,8*
ITGV, %	95,6 ± 7,2	96,3 ± 7,3	98,7 ± 5,2	99,5 ± 5,3	113,4 ± 5,1	111,8 ± 5,2
TLC, %	100,6 ± 9,2	95,6 ± 8,6	108,3 ± 7,2	107,8 ± 7,1	106,1 ± 6,1	111,2 ± 6,3
FEV ₁ , %	92,6 ± 6,5	93,6 ± 6,6	73,5,3 ± 5,6#	66,8 ± 5,2#	61,0 ± 4,2	50,1 ± 2,5*
FVC, %	91,2 ± 2,4	96,4 ± 2,5	86,3 ± 1,5#	75,3 ± 1,4#&	82,8 ± 2,1	70,1 ± 2,0*
FEV ₆ , l	2,78 ± 1,3	2,55 ± 1,2	2,49 ± 0,1	2,38 ± 0,1	2,21 ± 0,2	2,15 ± 0,2
FEV ₁ / VC _{MAX} , %	87,5 ± 4,9	86,9 ± 4,8	85,6 ± 3,8	83,2 ± 3,5	68,5 ± 2,1*	60,6 ± 2,5**&
FEV ₁ / FEV ₆ , %	83,5 ± 6,9	84,8 ± 6,8	69,5 ± 5,8	67,9 ± 5,5	56,1 ± 6,8	52,5 ± 6,3
MEF ₇₅ , %	71,3 ± 5,0	71,6 ± 4,9	51,9 ± 3,9#	50,3 ± 4,5	36,2 ± 7,1*	34,8 ± 6,7*
MEF ₅₀ , %	62,6 ± 5,9	61,8 ± 5,7	42,4 ± 4,7#	41,5 ± 4,5#	34,8 ± 2,5*	23,1 ± 1,1**&
MEF ₂₅ , %	52,6 ± 2,0	50,7 ± 1,8	29,3 ± 1,2#	27,8 ± 1,1#	21,0 ± 1,2	8,5 ± 1,1*
PEF, %	82,3 ± 4,6	83,5 ± 4,7	69,8 ± 2,5#	65,4 ± 2,3#	64,2 ± 2,6*	48,7 ± 2,3**&
DLCO	88,4 ± 5,1	92,5 ± 5,5	81,6 ± 2,1#	70,2 ± 1,8#&	78,2 ± 2,5*	61,2 ± 4,0**&
KCO	86,2 ± 7,0	88,7 ± 7,2	69,2 ± 5,6#	71,3 ± 5,3#	66,2 ± 4,2	67,8 ± 4,1
VA	102,4 ± 5,7	103,5 ± 5,5	96,4 ± 3,2	96,5 ± 3,2	83,4 ± 2,1	75,1 ± 2,1
V _{IN}	112,3 ± 6,7	115,8 ± 6,9	97,3 ± 5,2#	98,4 ± 5,3#	95,4 ± 5,2	93,8 ± 5,1
FRC	105,3 ± 5,4	106,7 ± 5,5	96,2 ± 3,2	97,6 ± 3,1	82,4 ± 2,6	75,9 ± 2,2*

Notes: # statistically significant difference between indices in Groups I and II (p < 0.05); * statistically significant difference between indices in Groups I and III (p < 0.05); ♦ statistically significant difference between indices in Groups II and III (p < 0.05); & statistically significant difference between indices at the beginning and the end of the follow-up (p < 0.05).



Note: # statistically significant difference between indices at the beginning and at the end of the follow-up (p < 0.005).

Fig. 1. Dynamic pattern for the average diameter of red blood cells in BA patients (10-year interval)



Note: # statistically significant difference between indices at the beginning and at the end of the follow-up (p < 0.005).

Fig. 2. Mean corpuscular volume in BA patients with varying degrees of severity of the disease over time

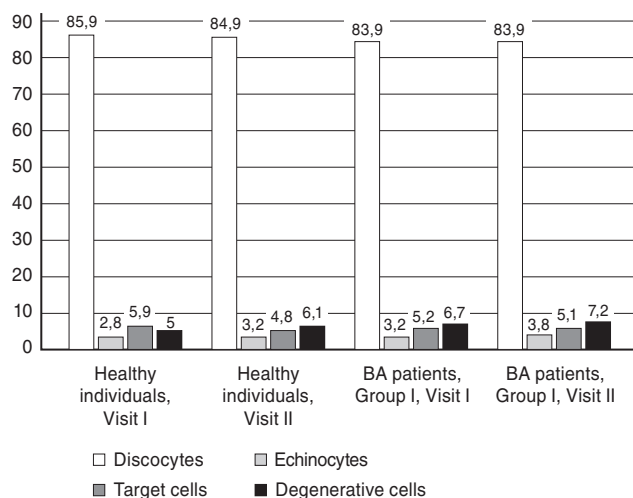
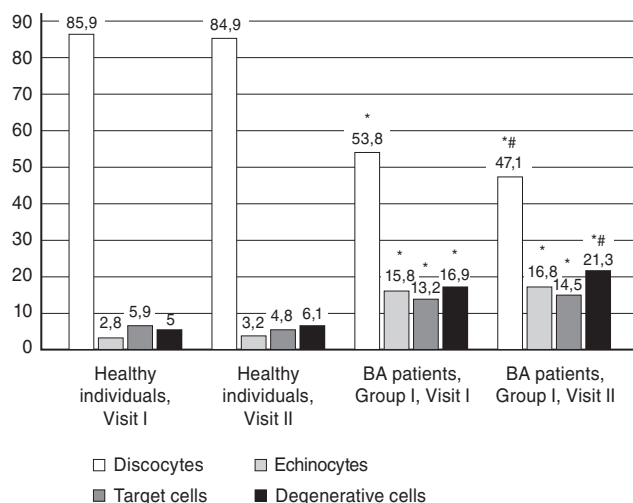
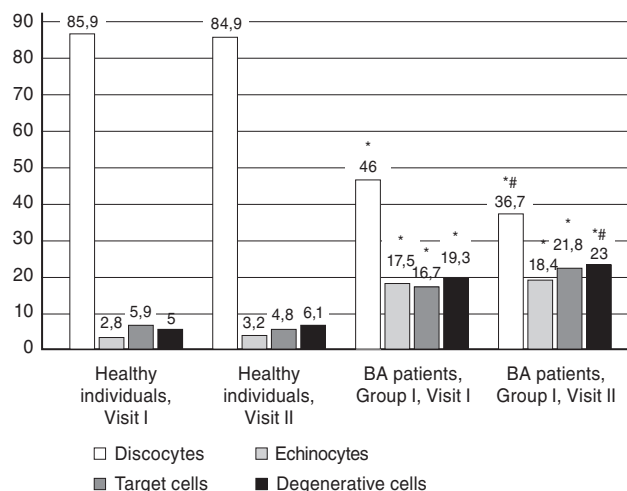


Fig. 3. Morphological structure of red blood cells in BA patients in Group I in the course of long-term follow-up



Notes: # statistically significant difference between indices at the beginning and at the end of the follow-up ($p < 0.005$); * statistically significant difference compared to the group of healthy individuals ($p < 0.05$).

Fig. 4. Morphological structure of red blood cells in BA patients in Group II in the course of long-term follow-up



Notes: # statistically significant difference between indices at the beginning and at the end of the follow-up ($p < 0.005$); * statistically significant difference compared to the group of healthy individuals ($p < 0.05$).

Fig. 5. Morphological structure of red blood cells in BA patients in Group III in the course of long-term follow-up

Conclusions

Morphological changes in the structure of red blood cells in patients with bronchial asthma, depending on severity of the disease against the background of the dynamic long-term follow-up standard medical treatment, have been studied and compared for the first time as a result of the conducted work. Our studies have shown that BA is accompanied by phasic changes in the morphological profile of red blood cells, depending on severity of the disease. The compensatory reaction of red blood cells by means of spherulation of cells in response to the persistence of bronchial obstruction led to some levelling of hypoxic and circulatory changes in the body, creating the preconditions for stress and exhaustion of the erythrocyte system in regulation of the cell-cell co-operative interactions, most pronounced in cases of severe persistent BA. Given the findings, in future it is necessary to improve methods of treatment and rehabilitation of patients with BA taking into account the obtained results.

Список літератури

1. Сарычева, Т. Г. Морфофункциональная характеристика эритронов в норме (обзор литературы) / Т. Г. Сарычева, Г. И. Козинец // Клин. медицина. — 2001. — № 5. — С. 8–15.
2. Kips, J. C. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? / J. C. Kips, R. A. Pauwels // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — № 29. — P. 1457–1466.
3. Airways Remodeling Is a Distinctive Feature of Asthma and Is Related to Severity of Disease [Text] / A. Chetta [et al.] // Chest. — 2014. — № 2. — P. 852–857.
4. Лаврова, О. В. Результаты клинико-функционального и гемореологического исследования на ранних этапах развития бронхиальной астмы [Текст] / О. В. Лаврова // Актуальные проблемы пульмонологии. — Л. — 1991. — С. 102–106.
5. Кириллов, М. М. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз [Текст] / М. М. Кириллов, И. В. Присяжнюк, Т. Г. Шаповалова // Пульмонология. — 2002. — № 2. — С. 17–21.
6. Александров, О. В. Состояние микроциркуляторного кровообращения у больных бронхиальной астмой [Текст] / О. В. Александров, А. М. Алехина, Ю. А. Шубин // Сов. мед. — 1982. — № 10. — С. 30–35.

References

1. Sarycheva TG, Kozinets GI. Morfofunktsional'naya kharakteristika eritrona v norme (obzor literatury) (The morphofunctional characteristics of normal erythron (literature review). Klin meditsina. 2001;5:8–15.
2. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? Clin Exp Allergy. 1999;29:1457–1466.
3. Chetta A, et al. Airways Remodeling Is a Distinctive Feature of Asthma and Is Related to Severity of Disease. Chest. 2014;2:852–857.
4. Lavrova OV. Rezul'taty kliniko-funktsional'nogo i gemoreologicheskogo issledovaniya na rannikh etapakh razvitiya bronkhial'noy astmy (Results of kliniko-functional and hemorheological research at early stages of asthma). Akt problemy pul'monologii. L:1991;102–106.
5. Kirillov MM, I. V. Prisyazhnyuk, T. G. Shapovalova Vliyanie medikamentoznoy terapii bronkhial'noy astmy na sistemu mikrotsirkulyatsii i gemostaz (Influence of asthma pharmacotherapy on microcirculation system and hemostasis). Pul'monologiya. 2002;2:17–21.
6. Aleksandrov OV, Alekhina AM, Shubin YuA. Sostoyanie mikrotsirkulyatornogo krovoobrashcheniya u bol'nykh bronkhial'noy astmy (The microcirculatory blood flow in patients with asthma). Sov med. 1982;10:30–35.

7. Волинский, Ю. Д. Анализ взаимоотношений между легочным и системным кровообращением в пульмонологии [Текст] / Ю. Д. Волинский // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких: Л., 1988. — С. 94–99.
8. Коломоєць, М. Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М. Ю. Коломоєць, Г. І. Шумко // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 20–29.
9. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк [и др.] // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 1. — С. 133–136.
10. Роль тромбоцитов в патогенезе бронхиальной астмы [Текст] / Под ред. академика А. Г. Чучалина. — М.: Агар, 1997. — 217 с.
11. Минеев, В. Н. Влияние физической нагрузки на мембранорецепторный комплекс эритроцитов и диффузионную способность легких при бронхиальной астме [Текст] / В. Н. Минеев, Ю. Д. Рабик, С. Ф. Клименкова // Сборник резюме 14-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2004. — 120 с.
12. Деякі аспекти дестабілізації мембран еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / К. Мажак [та ін.] // X Конгрес СФУЛТ. — 2004. — С. 256–257.
13. Зинчук, В. В. Роль кислородосвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно–антиоксидантного равновесия организма [Текст] / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк // Успехи физиологических наук. — 1999. — № 3. — С. 38–48.
14. Структура и функции биологических мембран [Текст] / Під ред. П. Г. Богач, М. Д. Курского. — К.: Вища школа, 1981. — 336 с.
15. Современные проблемы гипоксии [Текст] / Лукьянова Л. Д. [и др.] // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 3–11.
16. Коваль Н. Н. Система красной крови, как фактор компенсации дыхательной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 14.19.27: защищ. 12.09.1983: утверждена 16.12.1983 / Коваль Николай Николаевич. — Москва, 1983. — 40 с.
17. Banerjee, R. The diagnostic relevance of red cell rigidity [Text] / R. Banerjee, K. Nageshwar, R. Puniyani // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1988. — № 19. — P. 21–24.
18. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — Київ, 2007. — 146 с.
19. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии [Текст] / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. — Метод. рекомендации: СПб., 1993. — 150 с.
20. Бабич, П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация [Текст] / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2 — С. 113–119.
21. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 320 с.
22. Жидкие кристаллы и биологические структуры [Текст] / Під ред. Г. Брауна, Д. Уолкена. — М.: Мир, 1982. — С. 198.
23. Курик, М. В. Мицеллярность и фрактальные кластеры биологических структур [Текст] / М. В. Курик // Вестник АН СССР. — 1991. — № 56. — С. 17–19.
24. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / Під ред. В. Н. Шабалина, С. Н. Суматохиной. — М.: Христомоз, 2001. — 304 с.
7. Volynskiy YuD. Analiz vzaimootnosheniy mezhdu legochnym i sistemnym krovoobrashcheniem v pul'monologii. Legochnaya gipertenziya pri khronicheskikh nespetsificheskikh zabolevaniyakh legkikh (The analysis of rapports between pulmonary and system blood circulation in pulmonology. Pulmonary hypertension in chronic nonspecific lung diseases). L:1988;94–99.
8. Kolomoets' MYu, Shumko GI. Funktsional'ni vlastivosti eritrotsitiv u khvorikh na bronkhial'nu astmu (Functional characteristics of red blood cells in asthmatic patients). Ukr pul'monol zhurn. 2003;2:20–29.
9. Gavrisyuk VK, et al. Klinicheskaya klassifikatsiya dykhatel'nykh i gemodinamicheskikh narusheniy pri zabolevaniyakh legkikh (Clinical classification of respiratory and hemodynamic violation in lungs diseases). Ukr pul'monol zhurn. 2003;1:133–136.
10. Chuchalina AG. Rol' trombotsitov v patogeneze bronkhial'noy astmy (The role of platelet in the pathogenesis of asthma). Moscow: Agar; 1997. 217 p.
11. Mineev VN, Rabik YuD, Klimenkova SF. Vliyanie fizicheskoy nagruzki na membrano-retseptorny kompleks eritrotsitov i diffuzionnyu sposobnost' legkikh pri bronkhial'noy astme. Sbornik rezyume 14-go Natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dykhaniya (Influence of physical activity on the erythrocyte membrane-receptor complex and lung diffusion ability in bronchial asthma. The summary of the 14th National respiratory organs diseases congress). Moscow: 2004. 120 p.
12. Mazhak K, et al. Deyaki aspekti destabilizatsii membran eritrotsitiv u khvorikh na bronkhial'nu astmu (Some aspects of destabilization of erythrocyte membranes in patients with bronchial asthma). X Kongres SFULT. 2004;256–257.
13. Zinchuk VV, Borisyuk MV. Rol' kislorodosvyazyvayushchikh svoystv krovi v podderzhanii prooksidantno–antioksidantnogo rovnovesiya organizma (Oxygen binding properties of blood). Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1999;3:38–48.
14. Bogach PG, Kurskogo MD, editors. Struktura i funktsii biologicheskikh membran (Structure and functions of biological membranes). Kiev: Vishcha shkola; 1981. 336 p.
15. Luk'yanova LD, et al. Sovremennyye problemy gipoksii (Modern problems of hypoxia). Vestnik RAMN. 2000;9:3–11.
16. Koval' NN. Sistema krasnoy krovi, kak faktor kompensatsii dykhatel'noy nedostatochnosti u bol'nykh s khronicheskimi nespetsificheskimi zabolevaniyami legkikh. [dissertation] (System of red blood as compensation factor of respiratory insufficiency in patients with chronic non-specific lung diseases). Moskva; 1983. 40 p.
17. Banerjee, R, Nageshwar K, Puniyani R. The diagnostic relevance of red cell rigidity (). Clin Hemorheol Microcirc. 1988;19:21–24.
18. Nakaz MOZ Ukraïni № 128 vid 19.03.2007 r. «Pro zatverdzhennya klinichnikh protokoliv nadannya medichnoï dopomogi za spetsial'nistyu «Pul'monologiya». (Decree of MOH of Ukraine № 128 from 19.03.2007. «About the statement of clinical protocol providing medical care in «Pulmonology». Kïiv; 2007. 146 p.
19. Klement RF, Zil'ber NA. Funktsional'no-diagnosticheskie issledovaniya v pul'monologii (Pulmonary function tests). Metod. rekomendatsii. St. Petersburg; 1993. 150 p.
20. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Primenenie sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobshchenie tret'e. Otnoshenie shansov : ponyatie, vychislenie, interpretatsiya (Application of modern statistical methods in clinical trials practice. Part 3. Odds ratio: concept, computation and interpretation). Ukr med chasopis. 2005;2:113–119.
21. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko–biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel (Statistical methods in medicobiological researches with use of Excel). Kiev: Morion; 2001. 320 p.
22. Brauna G, Uolken D, editors. Zhidkie kristally i biologicheskie struktury (Liquid Crystals and Biological Structures). Moscow: Mir; 1982. 198 p.
23. Kurik MV. Mitselyarnost' i fraktal'nye klastera biologicheskikh struktur (Micellar and fractal clusters of biological structures). Vestnik AN SSSR. 1991;56:17–19.
24. Shabalina VN, Sumatokhinoy SN, editors. Morfologiya biologicheskikh zhidkostey cheloveka (Human biological liquids morphology). Moscow: Khristozom; 2001. 304 p.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОГО БАЗОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Ю. И. Фещенко, К. В. Назаренко, Л. М. Курик

Резюме

Цель проведенной работы: исследование изменений, происходящих в морфологической структуре эритроцитов при бронхиальной астме (БА) в зависимости от тяжести течения заболевания при длительном динамическом наблюдении на фоне стандартного лечения.

Материалы и методы. Было обследовано 165 пациентов с БА в фазе ремиссии заболевания, средний возраст ($36,8 \pm 5,8$) года. В процессе наблюдения больные были разделены на 3 группы: с легким персистирующим течением — 70 ($42,4 \pm 7,8$) %; средней степени тяжести — 55 ($33,3 \pm 3,7$) % и тяжелым течением — 30 ($18,2 \pm 3,8$) %. Все больные были в стадии ремиссии заболевания. Исследование степени деформации эритроцитов крови проводится с использованием метода краевой дегидратации биологических жидкостей и с помощью электронного микроскопа NU 2 фирмы VEB Carl Zeiss с фотосистемой MPS 60 и с применением программы BioVision. Исследование вентиляционной функции легких проводилось всем больным по данным спирограммы анализа кривой «поток—объем» форсированного выдоха и общей плевтизмографии тела на аппарате Master Scope и MasterScreen BodyDiff фирмы Erich Jaeger (Германия). Динамическое наблюдение проводилось в течение 10 лет. Результаты учитывались раз в 5 лет, когда пациент находился в ремиссии БА. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в программный пакет Microsoft Office Professional 2000 на персональном компьютере ИБМ Celeron в Excel.

Результаты. Согласно полученным данным, морфологические параметры эритроцитарных клеток у больных изменяются в зависимости от степени тяжести БА. При легком течении БА отмечены отклонения эритроцит-метрических показателей: снижение среднего диаметра эритроцита (СДЭ) до ($6,95 \pm 0,04$) мкм на фоне сохранения референсного диапазона значений среднего объема клетки (MCV) ($83,9 \pm 1,2$) мм³. У больных с течением БА средней степени тяжести наблюдались более выраженные сдвиги морфометрических показателей: снижение среднего диаметра ($5,88 \pm 0,05$) мкм и сферулация эритроцитов ($80,9 \pm 1,1$) мм³. При тяжелом течении БА на фоне значительного снижения диаметра красных клеток крови ($4,12 \pm 0,02$) мкм отмечена тенденция к снижению их объема ($71,2 \pm 1,1$) мм³.

Через 10 лет картина существенно не менялась. Эритроциты у пациентов с БА легкого течения практически не отличались по морфометрическим параметрам от контроля: СДЭ — ($6,88 \pm 0,04$) мкм, MCV — ($85,2 \pm 1,1$) мм³. У больных с течением БА средней степени тяжести происходила тенденция к ухудшению: СДЭ — ($4,12 \pm 0,02$) мкм, MCV — ($70,9 \pm 1,1$) мм³. У больных с тяжелым течением БА происходили достоверные изменения: СДЭ — ($2,15 \pm 0,01$) мкм, MCV — ($61,3 \pm 1,0$) мм³. При более детальном рассмотрении установлено, что у пациентов с БА легкого течения морфологическая картина эритроцитарного звена практически не отличается от здоровых, а именно: нормоформы (дискоциты) — ($84,9 \pm 1,5$) %, эхиноциты — ($3,2 \pm 1,1$) %, мишеневидные клетки — ($5,2 \pm 0,5$) %. Совсем другая картина наблюдается у больных БА средней степени тяжести.

Число нормоформ составило ($53,8 \pm 1,2$) %, эхиноцитов — ($15,8 \pm 1,1$) %, мишеневидных клеток — ($13,5 \pm 0,5$) %, дегенеративных эритроцитов — ($16,9 \pm 0,8$) %. У больных с тяжелой

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ФОНІ СТАНДАРТНОГО БАЗОВОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ТРИВАЛОМУ ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Ю. І. Фещенко, К. В. Назаренко, Л. М. Курик

Резюме

Мета проведеної роботи: дослідження змін, що відбуваються в морфологічній структурі еритроцитів при бронхіальній астмі (БА) залежно від тяжкості перебігу захворювання при тривалому динамічному спостереженні на тлі стандартного лікування.

Матеріали і методи. Було обстежено 165 хворих на БА у фазі ремісії захворювання, середній вік ($36,8 \pm 5,8$) року. В процесі спостереження хворі були розділені на 3 групи: 70 ($42,4 \pm 7,8$) % — хворі з легким персистуючим перебігом, 55 ($33,3 \pm 3,7$) % — хворі з середнім ступенем тяжкості і 30 ($18,2 \pm 3,8$) % — з важким перебігом. Усі хворі були у стадії ремісії захворювання. Дослідження міри деформації еритроцитів крові проводились з використанням методу крайової дегідратації біологічних рідин і за допомогою електронного мікроскопа NU 2 фірми VEB Carl Zeiss з фотосистемою MPS 60 і із застосуванням програми BioVision. Дослідження вентиляційної функції легень проводилося усім хворим за даними спірограми аналізу кривої «потік—об'єм» форсованого видиху і загальної плевтизмографії тіла на апараті Master Scope і MasterScreen BodyDiff фірми Erich Jaeger (Німеччина). Динамічне спостереження проводилося впродовж 10 років. Результати враховувались раз на 5 років, коли пацієнт знаходився в ремісії БА. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в програмний пакет Microsoft Office Professional 2000 на персональному комп'ютері IBM Celeron в Excel [26, 27].

Результати. Згідно з отриманими даними, морфологічні параметри еритроцитарних клітин у хворих змінюються залежно від ступеня тяжкості БА. При легкому перебігу БА відмічені відхилення еритроцит-метричних показників — зниження середнього діаметру еритроцита до ($6,95 \pm 0,04$) мкм на тлі збереження референсного діапазону значень середнього об'єму клітини ($83,9 \pm 1,2$) мм³. У хворих з перебігом БА середнього ступеня тяжкості спостерігалися більш виражені порушення морфометричних показників: зниження середнього діаметру ($5,88 \pm 0,05$) мкм і сферулация еритроцитів ($80,9 \pm 1,1$) мм³. При важкому перебігу БА на тлі значного зниження діаметру червоних клітин крові ($4,12 \pm 0,02$) мкм відмічена тенденція до зниження їх об'єму ($71,2 \pm 1,1$) мм³.

Через 10 років картина істотно не міналася. Еритроцити хворих на БА легкого ступеня практично не відрізнялися за морфометричними параметрами від контролю: СДЕ — ($6,88 \pm 0,04$) мкм, MCV — ($85,2 \pm 1,1$) мм³. У хворих з перебігом БА середнього ступеня тяжкості відбувалася тенденція до погіршення: СДЕ — ($4,12 \pm 0,02$) мкм, MCV — ($70,9 \pm 1,1$) мм³. У хворих з важким перебігом БА відбувалися достовірні зміни: СДЕ — ($2,15 \pm 0,01$) мкм, MCV — ($61,3 \pm 1,0$) мм³. При детальнішому розгляді встановлено, що у хворих на БА легкого ступеня морфологічна картина еритроцитарної ланки практично не відрізнялася від здорових, а саме нормоформи (дискоцити) — ($84,9 \pm 1,5$) %, ехіноцити — ($3,2 \pm 1,1$) %, мішенеподібні клітини — ($5,2 \pm 0,5$) %. Зовсім інша картина спостерігалася у хворих на БА середнього ступеня тяжкості.

Число нормоформ склало ($53,8 \pm 1,2$) %, ехіноцитів — ($15,8 \pm 1,1$) %, мішенеподібних клітин — ($13,5 \pm 0,5$) %, число дегенеративних еритроцитів — ($16,9 \pm 0,8$) %. У хворих з важкою формою БА зміни в морфологічній структурі еритроцитів були більш виражені, а саме: число нормоформ склало ($46,0 \pm 0,9$) %,

формой БА изменения в морфологической структуре эритроцитов были более выражены, а именно: число нормоформ составило $(46,0 \pm 0,9) \%$, эхиноцитов — $(17,5 \pm 1,2) \%$, мишеневидных клеток — $(16,7 \pm 0,5) \%$, дегенеративных эритроцитов — $(19,3 \pm 0,9) \%$.

Через 10 лет у пациентов с БА легкого течения существенных изменений не наблюдалось, у больных БА средней степени тяжести происходило уменьшение количества нормоформ до $(47,1 \pm 1,0) \%$, содержание эхиноцитов возрастало до $(16,8 \pm 0,3) \%$, мишеневидных — до $(14,5 \pm 0,6) \%$, число дегенеративных эритроцитов увеличивалось до $(21,3 \pm 1,2) \%$. У пациентов с тяжелой БА наблюдалось уменьшение количества нормоформ до $(36,7 \pm 0,5) \%$, количество эхиноцитов возрастало до $(18,4 \pm 0,8) \%$, мишеневидных — до $(21,8 \pm 0,9) \%$, дегенеративных эритроцитов — до $(23,0 \pm 1,2) \%$.

Выводы. В результате проведенной работы впервые были исследованы и оценены в динамике изменения в морфологической структуре эритроцитов крови у пациентов с БА в зависимости от тяжести течения заболевания на фоне стандартного лечения в течение длительного десятилетнего динамического наблюдения. Наши исследования показали, что течение БА сопровождается стадийными изменениями морфологического профиля эритроцитов в зависимости от степени тяжести заболевания. Компенсаторная реакция со стороны красной крови в виде сфероуляции клеток в ответ на персистирование бронхиальной обструкции приводила в определенной степени к нивелированию гипоксических и циркуляторных сдвигов в организме, создавая при этом предпосылки к перенапряжению, истощению эритроцитарной системы в регуляции межклеточных кооперативных взаимодействий, максимально выраженных при тяжелом течении БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма у взрослых, реологические свойства крови, морфофункциональные характеристики эритроцитов крови.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2016, № 1

Ю. И. Феценко

академик НАМН Украины, профессор,

директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ул. Амосова, 10, Киев, Украина, 03680

тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua

ехиноцитов — $(17,5 \pm 1,2) \%$, мишенеподібних клітин — $(16,7 \pm 0,5) \%$, число дегенеративних еритроцитів — $(19,3 \pm 0,9) \%$.

Через 10 років у хворих на БА легкого перебігу істотних змін не спостерігалось, у хворих на БА середнього ступеня тяжкості відбувалося зниження нормоформ до $(47,1 \pm 1,0) \%$, кількість ехіноцитів зросла до $(16,8 \pm 0,3) \%$, мишенеподібних — до $(14,5 \pm 0,6) \%$, число дегенеративних еритроцитів збільшилося до $(21,3 \pm 1,2) \%$. У хворих з тяжкою БА спостерігалось зниження нормоформ до $(36,7 \pm 0,5) \%$, кількість ехіноцитів зросла до $(18,4 \pm 0,8) \%$, мишенеподібних — до $(21,8 \pm 0,9) \%$, число дегенеративних еритроцитів збільшилося до $(23,0 \pm 1,2) \%$.

Висновки. В результаті проведеної роботи уперше були досліджені і оцінені в динаміці зміни в морфологічній структурі еритроцитів крові у хворих на БА залежно від тяжкості перебігу захворювання на тлі стандартного лікування впродовж тривалого десятирічного динамічного спостереження. Наші дослідження показали, що перебіг БА супроводжувався стадійними змінами морфологічного профілю еритроцитів залежно від ступеня тяжкості захворювання. Компенсаторна реакція з боку червоної крові у вигляді сфероуляції клітин у відповідь на персистування бронхіальної обструкції призводила певною мірою до нівеляції гіпоксичних і циркуляторних зрушень в організмі, створюючи при цьому передумови до перенапруження, виснаження еритроцитарної системи в регуляції міжклітинних кооперативних взаємодій, максимально виражених при тяжкому перебігу БА.

Ключові слова: бронхіальна астма у дорослих, реологічні властивості крові, морфофункціональні характеристики еритроцитів крові.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 1

Ю. І. Феценко

академік НАМН України, професор

директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

вул. М. Амосова, 10, Київ, Україна, 03680

тел.: +38 (044) 275-04-02; fax: +38 (044) 275-21-18

e-mail: admin@ifp.kiev.ua