https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-19-30

BY-NC-SA

Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при воспалительных заболеваниях кишечника

Кручинина М. В.[1,2], Светлова И. О.[1,2], Азгалдян А. В.[1], Осипенко М. Ф.[2], Валуйских Е. Ю.[2], Громов А. А.[1], Генералов В. М.[3], Кручинин В. Н.[4], Яковина И. Н.[5]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, 630089 Россия

[2] ФГБОУ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091 Россия

[3] Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, рабочий поселок Кольцово, Новосибирская область, 630559, Россия

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова Сибирского отделения Российской академии наук, Проспект Академика Лаврентьева, 13, Новосибирск, 630090 Россия

[5] Новосибирский Государственный Технический Университет, проспект Карла Маркса, 20, Новосибирск, 630073 Россия

Для цитирования: Кручинина М. В., Светлова И. О., Азгалдян А. В., Осипенко М. Ф., Валуйских Е. Ю., Громов А. А., Генералов В. М., Кручинин В. Н., Яковина И. Н. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;189(5): 19–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-19-30

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Светлова Ирина Олеговна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей

Азгалдян Александра Викторовна, аспирант лаборатории гастроэнтерологии

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Валуйских Екатерина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и переподготовки врачей

Громов Андрей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Генералов Владимир Михайлович, доктор технических наук, ведущий научный сотрудник отдела биофизики и экологических исследований

Кручинин Владимир Николаевич, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории эллипсометрии

Яковина Ирина Николаевна, кандидат технических наук, доцент кафедры вычислительной техники

✉ *Для переписки:*
Кручинина Маргарита Витальевна
kruchmargo@yandex.ru

Резюме

Цель работы заключалась в изучении особенностей электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с различными воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона, неклассифицируемый колит) с учетом стадии заболевания для возможного использования в дифференциальной диагностике.

Материалы и методы. Методом диэлектрофореза (ДЭФ) исследованы параметры эритроцитов у 109 пациентов с ВЗК, средний возраст 37,7+11,7 года (из них: 50 пациентов с язвенным колитом, 41 — с болезнью Крона, 18 — с неклассифицируемым колитом) и 53 условно здоровых, сопоставимых по возрасту и полу с основными группами.

Результаты. Эритроциты лиц с ВЗК отличались от таковых у лиц группы сравнения меньшим средним диаметром, увеличенной долей деформированных, сфероцитарных форм клеток с измененной поверхностью и сниженной способностью к деформации, более низким уровнем поверхностного заряда клеток, измененной структурой мембран с повышенной способностью проводить электрический ток, склонными к деструкции и образованию агрегатов ($p<0{,}0001–0{,}05$).

Анализ в отдельных группах с ВЗК в стадии обострения с учетом проводимой терапии позволил выявить значимые различия между формами ВЗК: у пациентов с болезнью Крона в отличие от больных с ЯК клетки красной крови имели более низкие значения амплитуды деформации, емкости, дипольного момента, скорости поступательного движения клеток к электродам, доли дискоцитов, поляризуемости на большей части частот электрического поля ($p<0{,}00001–0{,}05$). Обобщенные показатели жесткости, вязкости, электропроводности, индексы агрегации, деструкции оказались выше при БК, чем при ЯК ($p<0{,}0001–0{,}05$). У пациентов с БК выявлено большее число деформированных клеток с измененным характером поверхности ($p<0{,}00001$).

Заключение. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с разными нозологическими формами ВЗК могут быть использованы для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона с поражением толстой кишки, в перспективе — для верификации диагноза при неклассифицируемом колите.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, неклассифицируемый колит, дифференциальная диагностика, эритроциты, электрические, вязкоупругие параметры, диэлектрофорез

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-189-5-19-30

Features of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with inflammatory intestinal diseases

M. V. Kruchinina[1, 2], I. O. Svetlova[1, 2], A. V. Azgaldyan[1], M. F. Osipenko[2], E. Yu. Valuiskikh[2], A. A. Gromov[1], V. M. Generalov[3], V. N. Kruchinin[4], I. N. Yakovina[5]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Bogatkov Str., 175/1, Novosibirsk, 630090, Russia

[2] Novosibirsk State Medical University, Krasnyi Ave., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

[3] Federal Budgetary Research Institution "State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»", Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, Koltsovo, 630559, Novosibirsk region, Russia

[4] Rzhanov Institute of Semiconductor Physics SB RAS, Lavrentiev Ave., 13, Novosibirsk, 630090, Russia

[5] Novosibirsk State Technical University, Karl Marx Ave., 20, Novosibirsk, 630073, Russia

For citation: Kruchinina M. V., Svetlova I. O., Azgaldyan A. V., Osipenko M. F., Valuiskikh E. Yu., Gromov A. A., Generalov V. M., Kruchinin V. N., Yakovina I. N. Features of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with inflammatory intestinal diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;189(5): 19–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-189-5-19-30

✉ *Corresponding author:*
Margarita V. Kruchinina
kruchmargo@yandex.ru

Margarita V. Kruchinina, MD; Leading researcher of Laboratory of Gastroenterology; Associate Professor of Department for Propaedeutics of Internal Medicine; *ORCID: 0000–0003–0077–3823*

Irina O. Svetlova, PhD; Associate Professor of Department for Therapy, Hematology and Transfusiology (Faculty of Continuing Education and Retraining of Doctors)

Alexandra V. Azgaldyan, Post Graduate Student of Laboratory of Gastroenterology

Marina F. Osipenko, MD, Professor; Head of the Department for Propaedeutics of Internal Medicine; *ORCID: 000–0002–5156–2842*

Ekaterina Yu. Valuiskikh, PhD; Associate Professor of Department for Therapy, Hematology and Transfusiology (Faculty of Continuing Education and Retraining of Doctors)

Andrey A. Gromov, PhD, Senior researcher of Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies on Internal Diseases

Vladimir M. Generalov, MD; Leading researcher of Department of Biophysics and Ecological Research; *ORCID: 0000–0001–7544–187X*

Vladimir N. Kruchinin, PhD; Researcher of laboratory of Ellipsometry; *ORCID: 0000–0002–9905–9031*

Irina N. Yakovina, PhD, Associate Professor of Department of Computing Engineering

Summary

The aim of this work is to study the features of the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease, unclassified colitis), taking into account the stage of the disease for possible use in differential diagnosis.

The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied using dielectrophoresis in 109 patients with IBD, mean age 37,7 + 11,7 years (50 patients with ulcerative colitis (UC), 41 with Crohn's disease (CD), 18 with unclassified colitis (UCC) and 53 conditionally healthy, comparable in age and sex with the main groups.

Red blood cells of individuals with IBD differed from those in the comparison group by a smaller average diameter, an increased proportion of deformed, spherocytic cells with a changed surface character with a reduced ability to deform, a lower level of surface charge of cells, an altered membrane structure with an increased ability to conduct electric current, prone to destruction and the formation of aggregates (p <0,0001–0,05).

Analysis in individual groups with IBD in the acute stage, taking into account the therapy, revealed significant differences between the forms of IBD: in patients with Crohn's disease, in contrast to patients with UC, red blood cells had lower values of the amplitude of deformation, capacity, dipole moment, and velocity of movement of cells towards electrodes, the proportion of discocytes, polarizability at most of the frequencies of the electric field (p <0,00001–0,05). On the contrary, the summarized indicators of rigidity, viscosity, electrical conductivity, aggregation and destruction indices were higher in CD than in UC (p <0,0001–0,05). CD patients had a greater number of deformed cells with altered surface character (p <0,00001).

The features of the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with different nosological forms of IBD can be used for the differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in case of colon lesions, in the long term — for verification of the diagnosis in unclassified colitis.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, unclassified colitis, differential diagnosis, erythrocytes, electrical, viscoelastic parameters, dielectrophoresis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность исследования воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относится болезнь Крона (БК), неспецифический язвенный колит (НЯК), неклассифицируемый колит (НКК) обусловлена их высокой социальной значимостью: во всем мире отмечается рост заболеваемости, поражаются преимущественно молодые люди, в большинстве случаев патология протекает тяжело, резко снижая качество жизни, часто приводит к осложнениям и потере трудоспособности, требует огромных затрат на лечение. В ближайшие десятилетия прогнозируется эпидемиологический взрыв ВЗК в Восточной Европе, Азии, в России [1].

У пациентов с ВЗК достаточно часто отмечают изменение показателей красной крови, связанные как с прогрессированием самого заболевания [1], так и с проводимой терапией тиопуринами [2], анти-ФНО-α препаратами [3]. Одним из наиболее частых симптомов ВЗК является анемия, которая влияет на качество жизни пациентов [4, 5], потенциально ограничивая их трудоспособность [6].

Данные литературы свидетельствуют, что эритроцит весьма чувствителен к воздействию внешних и внутренних факторов, в ответ на которые трансформируются электрические и вязкоупругие характеристики клетки [7, 8, 9]. Можно предположить, что электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом диэлектрофореза, будут иметь особенности, связанные как с нозологической формой ВЗК, так и стадией заболевания – наличием обострения и ремиссии.

Цель работы: изучить особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с различными воспалительными заболеваниями кишечника с учетом стадии заболевания для использования в дифференциальной диагностике.

Материалы и методы

Обследовано 109 пациентов (средний возраст 37,7+11,7 года, 59 женщин, 50 мужчин) с ВЗК и 53 обследуемых группы сравнения (средний возраст – 43,3+11,7 года, 28 женщин, 25 мужчин). Группа пациентов с ВЗК включала в себя больных с язвенным колитом – 50 человек, с болезнью Крона – 41 человек и 18 пациентов с неклассифицированным колитом. Диагноз был верифицирован на основании сочетания данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений [10, 11].

Группы пациентов с разными вариантами ВЗК были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, статусу курения. Большая часть пациентов находилась в состоянии обострения заболевания.

На момент обследования у 42 пациентов (84%) с ЯК, 34 пациентов с БК (82,9%) и 12 человек с НКК (66,7%) выявлено обострение, 8 человек (16%) с ЯК, 7 человек (17,1%) с БК и 6 больных с НКК (33,3%) находились в состоянии ремиссии.

Наиболее частым клиническим симптомом ВЗК оказалась анемия. При этом у большей части пациентов с ЯК выявлена железодефицитная анемия, а у больных с БК – анемия хронических воспалительных заболеваний.

У пациентов с неклассифицированным колитом использовался индекс Мейо для оценки тяжести.

Группу сравнения составили практически здоровые обследуемые, ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1–2-х раз в месяц в малых дозах (не более 20 г для женщин и 40 г в сутки для мужчин в пересчете на чистый этанол), у которых при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании не выявлено признаков манифестирующих заболеваний внутренних органов.

Исследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (17.12.2018, протокол № 120). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324–2018–0001, Рег. № АААА-А17–117112850280–2.

Пациентам были выполнены детальное клиническое, инструментальное обследование и общий анализ крови с использованием автоматического гематологического анализатора HTI MicroCC-20 Plus (High Technology, Inc, США). Исследованы показатели обмена железа.

По данным Всемирной организации здравоохранения, анемия определялась при наличии значений гемоглобина Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 120 г/л у женщин [12]. По имеющимся данным [13] железодефицитная анемия (ЖДА) диагностировалась при содержании ферритина < 30 нг/мл и насыщении трансферрина (НТЖ) < 16%. Анемия хронического заболевания (АХЗ) диагностировалась при одновременном повышении уровня СРБ/СОЭ с НТЖ < 16% и ферритином > 100 нг/мл; смешанный тип анемии рассматривался при НТЖ < 16% и 30 нг/мл < ферритина < 100 нг/мл.

Для проведения исследования эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) клетки красной крови получали из цельной крови пациентов, взятой из вены. Подробно методика описана в монографии [9]. Оценивали средний диаметр эритроцита [м], доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток [%], характер поверхности [усл. ед.], поляризуемость клеток на разных частотах диапазона [м^3], относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 Гц

к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости [Н/м], вязкости [Па·с], электропроводность мембран [См/м], индексы деструкции (на разных частотах диапазона) [%] и агрегации [усл. ед.], амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10^6 Гц [м], степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц [%], емкость мембран эритроцитов [Ф], скорость движения клеток к электродам [мкм/с], положение равновесной частоты [Гц], величину дипольного момента [Кл.м]. Для компьютерной обработки данных использовался пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода – 7–12%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver. 17. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Краскела-Уоллиса, хи-квадрат). Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты

В обследованных группах проанализированы показатели красной крови, обмена железа, некоторые параметры общего анализа крови и маркеры воспаления (*таблица 1*).

Количество эритроцитов оказалось ниже у пациентов с ЯК (p=0,0006) и БК (p=0,0031), чем в группе сравнения, как и уровень гемоглобина. Скорость оседания эритроцитов при наличии патологии кишечника была достоверно выше, чем у здоровых лиц (p=0,00001–0,003), особенно у больных с БК (p=0,022).

Средний корпускулярный объем эритроцита продемонстрировал общую тенденцию к снижению у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми лицами. Отмечено снижение среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците при ЯК (p=0,00005), БК (p=0,0114) по сравнению со здоровыми лицами.

Содержание железа сыворотки крови при общем тренде к снижению у больных с ВЗК по сравнению с контролем достигало минимальных значений у пациентов с ЯК (p<0,00001).

Таблица 1.
Показатели общего анализа крови, показатели обмена железа у пациентов с ВЗК и лиц группы сравнения (M+SD).

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 50 (2)	Группа пациентов с БК n= 41 (3)	Группа пациентов с НКК n=18 (4)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллиса p
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$/л	4,62 ± 0,38	4,19 ± 0,63	4,17 ± 0,55	4,33 ± 0,54	p1–2 0,0006 p1–3 0,0031	0,0004
Уровень гемоглобина, г/л	141,17 ± 8,73	122,57 ± 15,57	120,75 ± 18,02	128,45 ± 7,74	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,003 p2–4 0,019 p3–4 0,0147	0,00001
Цветовой показатель	0,93 ± 0,03	0,88 ± 0,06	0,88 ± 0,07	0,90 ± 0,04	p>0,1	1,0
СОЭ, мм/ч	8,85 ± 3,96	19,86 ± 9,57	22,51 ± 12,69	18,36 ± 6,27	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,0096 p3–4 0,022	0,00001
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$/л	228,89 ± 33,05	130,73 ± 114,98	313,83 ± 133,48	324,36 ± 99,19	p1–2 0,00002 p1–3 0,00009 p1–4 0,0011	0,00001
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$/л	5,94 ± 1,42	7,0 ± 3,0	7,33 ± 2,6	7,52 ± 2,01	p1–3 0,0083	0,516
Гематокрит, %	42,94 ± 2,62	38,25 ± 8,02	39,06 ± 5,23	40,96 ± 2,57	p1–2 0,00001 p1–3 0,00009 p2–4 0,02 p3–4 0,09	0,00001
Средний корпускулярный объем эритроцита (MCV), fl	91,59±2,95	82,92±6,83	85,9±6,02	86,15±6,42	p1–2 0,00001 p1–3 0,00002 p2–4 0,016 p3–4 0,007	0,00001
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	30,84±2,07	28,01±2,9	29,01±3,28	29,98±2,34	p1–2 0,00005 p1–3 0,0114 p2–3 0,098 p2–4 0,0022 p3–4 0,08	0,00001

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 50 (2)	Группа пациентов с БК n= 41 (3)	Группа пациентов с НКК n=18 (4)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллиса p
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС), г/л	339,82 ±11,44	313,31 ±18,41	319,41 ±20,91	329,55 ±20,57	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00053 p2–3 0,025 p2–4 0,003 p3–4 0,027	0,00001
Железо сыворотки, мкмоль/л	16,03 + 9,75	8,98 + 5,3	10,31 + 6,96	13,06 + 3,61	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p2–4 0,00026 p2–3 0,098 p3–4 0,0032	0,00001
Ферритин, мкг/л	91,31 ± 59,93	42,37 ± 56,45	53,86 ± 46,73	141,29 ± 188,29	p1–2 0,00001 p1–3 0,0029 p2–4 0,0006 p3–4 0,0169	0,00001
Трансферрин, г/л	4,75 ± 6,59	2,74 ± 0,88	3,16 ± 4,89	2,69 ± 0,86	p1–2 0,00089 p1–3 0,00006 p1–4 0,016	0,0003
Коэффициент насыщения трансферрина железом,%	33,23 ± 6,68	17,72 ± 9,9	18,51 ± 9,73	31,43 ± 10,24	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p2–3 0,00013 p3–4 0,00032	0,00001
С-реактивный белок, мг/л	2,33 ± 0,86	8,47 ± 8,43	16,24 ± 21,71	5,26 ± 2,70	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–3 0,00005 p2–3 0,00108 p3–4 0,0012	0,00001
Фибриноген, г/л	2,57 ± 0,56	4,12 ± 1,17	5,76 ± 2,19	4,93 ± 0,88	p1–2 0,00002 p1–3 0,00001 p1–4 0,00015 p2–3 0,0002 p3–4 0,067	0,00001
Фекальный кальпротектин, мкг/г	23,87 ± 10,6	198,72 ± 213,38	556,28 ± 152	121,62 ± 71,03	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,047 p2–4 0,001 p3–4 0,027	0,00001

Уровень ферритина в группах с ЯК и БК был ниже, чем в контроле (p<0,00001 для ЯК, p=0,0029 для БК). Выявлено снижение значений трансферрина при наличии ВЗК по сравнению с контролем (для ЯК p=0,00089, для БК p=0,00006, для НКК p=0,016), как и индекса насыщения трансферрина железом, который достиг минимальных цифр при ЯК, отличаясь от здоровых лиц (p<0,00001) и пациентов с НКК (p=0,00013).

С-реактивный белок оказался повышенным в группах с ВЗК, достигнув максимальных цифр при БК с достоверными отличиями от здоровых (p<0,00001), пациентов с ЯК (p=0,00108) и НКК (p=0,0012).

Уровень фекального кальпротектина у пациентов с ВЗК всех групп оказался достоверно выше, чем у здоровых лиц, при этом максимальные значения показателя отмечены при БК (выше, чем в группе с ЯК (p=0,047) и с НКК (p<0,05)).

Таким образом, исследование показателей красной крови, параметров обмена железа и некоторых маркеров воспаления в группах с разными вариантами ВЗК свидетельствует о наличии у значительной части обследованных анемии различного генеза – преобладание железодефицитной анемии и латентного дефицита железа у пациентов с ЯК и анемии воспалительных заболеваний у лиц с БК наряду с большей степенью воспалительных изменений крови у последних.

При исследовании эритроцитов методом диэлектрофореза пациенты с ВЗК отличались от лиц группы сравнения меньшим диаметром эритроцитов, особенно у пациентов с ЯК (p<0,05) (*таблица 2*). При этом у пациентов с заболеваниями кишечника отмечено снижение доли дискоцитов при увеличении сфероцитов и доли деформированных клеток с измененным характером поверхности по сравнению со здоровыми лицами. Наиболее измененными оказались эритроциты у пациентов с болезнью Крона.

Клетки пациентов с ВЗК имели сниженную деформабельность на высоких частотах по сравнению с группой здоровых лиц, в то время как обобщенные показатели вязкости и жесткости клеток при патологии кишечника оказались выше, чем в группе контроля (p<0,00001). Пациенты

Таблица 2.
Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов пациентов с ВЗК и обследуемых группы сравнения (M+SD).

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 50 (2)	Группа пациентов с БК n= 41 (3)	Группа пациентов с НКК n=18 (4)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллиса p
Средний диаметр эритроцита [мкм]	7,54 ± 0,07	7,42 ± 0,05	7,48 ± 0,04	7,50 ± 0,06	p1–2 0,05	0,0471
Доля дискоцитов, (%)	74,3 ± 8,19	57,74 ± 18,48	55,87 ± 17,83	61,39 ± 18,89	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00033	0,00001
Доля сфероцитов, (%)	18,83 ± 6,64	36,09 ± 18,41	38,79 ± 18,11	33,28 ± 19,38	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00008	0,00001
Доля деформированных клеток, (%)	19,98 ± 7,34	55,34 ± 19,33	55,3 ± 20,0	57,75 ± 17,24	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Измененный характер поверхности Er (условный коэффициент)	1,08 ± 0,27	1,62 ± 0,49	1,75 ± 0,43	1,5 ± 0,51	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Амплитуда деформации [м] на частоте 10^6 Гц	$8{,}15\cdot10^{-6}$ ± $0{,}65\cdot10^{-6}$	$6{,}28\cdot10^{-6}$ ± $0{,}57\cdot10^{-6}$	$6{,}27\cdot10^{-6}$ ± $0{,}46\cdot10^{-6}$	$6{,}26\cdot10^{-6}$ ± $0{,}59\cdot10^{-6}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0{,}5\times10^6$ Гц (%)	75,38 ± 7,17	52,0 ± 11,63	51,42 ± 9,74	54,61 ± 13,68	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Обобщенный показатель жесткости [Н/м]	$6{,}49\cdot10^{-6}$ ± $0{,}9\cdot10^{-6}$	$9{,}34\cdot10^{-6}$ ± $0{,}57\cdot10^{-6}$	$9{,}42\cdot10^{-6}$ ± $0{,}51\cdot10^{-6}$	$9{,}30\cdot10^{-6}$ ± $0{,}79\cdot10^{-6}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p3–4 0,03	0,00001
Обобщенный показатель вязкости [Па · с]	0,57 ± 0,07	0,735 ± 0,035	0,732 ± 0,034	0,731 ± 0,040	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Индекс агрегации Er [усл.ед.]	0,40 ± 0,2	0,70 ± 0,1	0,80 ± 0,7	0,60 ± 0,2	p>0,1	0,6951
Индекс деструкции Er [%] при 10^6Гц	0,11 ± 0,45	0,46 ± 1,26	0,77 ± 1,04	0,23 ± 0,73	p1–3 0,05	0,0389
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}5\times10^6$ Гц	0,11 ± 0,34	0,47 ± 1,2	0,74 ± 1,11	0,22 ± 0,72	p1–3 0,05	0,0439
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}1\times10^6$ Гц	0,04 ± 0,3	0,63 ± 1,49	0,65 ± 1,14	0,19 ± 0,555	p1–3 0,014	0,0015
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}5\times10^5$ Гц	0,02 ± 0,15	0,57 ± 1,47	0,72 ± 1,81	0,53 ± 1,64	p>0,1	0.0441
Поляризуемость [$м^3$] на частоте 10^6 Гц	$6{,}58\cdot10^{-15}$ ± $2{,}07\cdot10^{-15}$	$5{,}03\cdot10^{-15}$ ± $2{,}83\cdot10^{-15}$	$4{,}90\cdot10^{-15}$ ± $1{,}99\cdot10^{-15}$	$3{,}78\cdot10^{-15}$ ± $1{,}58\cdot10^{-15}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,0002 p1–4 0,00001 p3–4 0,03	0,00001
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}5\times10^6$ Гц	$4{,}76\cdot10^{-15}$ ± $2{,}35\cdot10^{-15}$	$4{,}96\cdot10^{-15}$ ± $3{,}1\cdot10^{-15}$	$4{,}63\cdot10^{-15}$ ± $2{,}57\cdot10^{-15}$	$3{,}70\cdot10^{-15}$ ± $1{,}94\cdot10^{-15}$	p>0,1	0,6
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}1\times10^6$ Гц	$-3{,}59\cdot10^{-15}$ ± $2{,}59\cdot10^{-15}$	$-4{,}84\cdot10^{-15}$ ± $2{,}4\cdot10^{-15}$	$-4{,}73\cdot10^{-15}$ ± $2{,}56\cdot10^{-15}$	$-3{,}23\cdot10^{-15}$ ± $2{,}09\cdot10^{-15}$	p1–2 0,019 p1–3 0,0018 p2–4 0,004 p3–4 0,05	0,0020
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}05\times10^6$ Гц	$-4{,}95\cdot10^{-15}$ ± $2{,}12\cdot10^{-15}$	$-4{,}56\cdot10^{-15}$ ± $3{,}36\cdot10^{-15}$	$-4{,}18\cdot10^{-15}$ ± $1{,}9\cdot10^{-15}$	$-3{,}09\cdot10^{-15}$ ± $1{,}88\cdot10^{-15}$	p1–2 0,02 p1–3 0,004 p1–4 0,0003 p2–4 0,038 p3–4 0,05	0,0006
Относительная поляризуемость	0,93 ± 0,33	1,24 ± 0,72	1,12 ± 0,51	1,37 ± 0,71	p>0,1	0,09
Электропроводность [См/м]	$5{,}1\cdot10^{-5}$ ± $0{,}54\cdot10^{-5}$	$7{,}29\cdot10^{-5}$ ± $1{,}02\cdot10^{-5}$	$7{,}48\cdot10^{-5}$ ± $1{,}38\cdot10^{-5}$	$6{,}51\cdot10^{-5}$ ± $1{,}04\cdot10^{-5}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–4 0,05 p3–4 0,03	0,00001
Емкость клеточной мембраны [Ф]	$7{,}26\cdot10^{-14}$ ± $0{,}53\cdot10^{-14}$	$5{,}37\cdot10^{-14}$ ± $3{,}53\cdot10^{-14}$	$5{,}27\cdot10^{-14}$ ± $3{,}47\cdot10^{-14}$	$5{,}54\cdot10^{-14}$ ± $2{,}81\cdot10^{-14}$	p1–2 0,0008 p1–3 0,0002 p1–4 0,013	0,0004

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 50 (2)	Группа пациентов с БК n= 41 (3)	Группа пациентов с НКК n=18 (4)	Критерий Манна-Уитни p	Критерий Краскела-Уоллиса p
Скорость движения Er к электродам [мкм/с]	7,75 ± 1,07	4,06 ± 0,99	3,85 ± 0,9	4,01 ± 0,93	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001
Равновесная частота [Гц]	$0,49 \cdot 10^6$ ± $0,07 \cdot 10^6$	$1,01 \cdot 10^6$ ± $1,54 \cdot 10^6$	$0,92 \cdot 10^6$ ± $0,94 \cdot 10^6$	$0,88 \cdot 10^6$ ± $1,14 \cdot 10^6$	p>0,1	0,7685
Дипольный момент [Кл·м]	$7,59 \cdot 10^{-21}$ ± $0,99 \cdot 10^{-21}$	$4,70 \cdot 10^{-21}$ ± $1,22 \cdot 10^{-21}$	$4,44 \cdot 10^{-21}$ ± $1,07 \cdot 10^{-21}$	$4,83 \cdot 10^{-21}$ ± $1,53 \cdot 10^{-21}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001	0,00001

с болезнью Крона имели наиболее высокую обобщенную жесткость клеток, достоверно отличаясь от группы с НКК (p=0,03). Клетки красной крови пациентов с ВЗК имели склонность к образованию агрегатов. Отмечена тенденция к повышению индекса деструкции эритроцитов на всех частотах электрического поля по сравнению со здоровыми лицами, при этом у пациентов с БК гемолиз клеток красной крови на высоких (10^6, $0,5 \times 10^6$ Гц) и низких (10^5Гц) достигал максимальных значений, достоверно отличаясь от группы здоровых лиц (p=0,014–0,05).

На высоких частотах электрического поля (10^6, $0,5 \times 10^6$ Гц) и низкой частоте 10^5Гц поляризуемость эритроцитов у пациентов с ВЗК оказалась ниже, а значения поляризуемости на низкой частоте $0,5 \times 10^5$Гц и величина относительной поляризуемости – выше, чем в группе сравнения (p=0,00001–0,02). По показателю поляризуемости на разных частотах группы различались. Так, на частоте 10^6Гц у пациентов с НКК она оказалась минимальной.

Электропроводность мембран эритроцитов оказалась выше у пациентов с ВЗК во всех группах по сравнению с контролем, достигнув максимальных значений при БК (p<0,00001). Вместе с тем, при НКК этот показатель был ниже, чем у больных с ЯК (p<0,05) и БК (p=0,03).

Клетки красной крови пациентов с ВЗК имели более низкие уровни емкости мембран, чем здоровые лица (p=0,0008–0,013).

Скорость движения эритроцитов к электродам у пациентов с ВЗК была достоверно ниже, чем у здоровых лиц (p<0,00001), достигая минимальных значений при БК. Та же тенденция отмечена в отношении уровня дипольного момента.

Равновесная частота – это частота неоднородного переменного электрического поля, на которой электрическая проводимость клетки совпадает с проводимостью окружающей клетку среды. Равновесная частота у пациентов с ВЗК оказалась смещенной в высокочастотный диапазон, в большей степени у пациентов с ЯК (в виде тенденции), что свидетельствует о выраженных изменениях структуры мембран.

Поскольку проводимая терапия иммуномодуляторами, кортикостероидами оказывает выраженное влияние на состояние клеток красной крови [2, 3, 14], отдельно были проанализированы электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в группах пациентов, которые на момент обследования находились в стадии обострения до начала терапии какими-либо препаратами или принимали препараты 5-аминосалициловой кислоты (*таблица 3*). В группе пациентов с ЯК их оказалось

Таблица 3.
Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов пациентов с ВЗК в стадии обострения до начала терапии или на фоне терапии препаратами 5-АСК и обследуемых группы сравнения (M+SD).

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 22 (2)	Группа пациентов с БК n= 20 (3)	Группа пациентов с НКК n= 9 (4)	Критерий Манна-Уитни p
Средний диаметр эритроцита [мкм]	7,54 ± 0,07	7,42 ± 0,04	7,48 ± 0,05	7,50 ± 0,04	p1–2 0,05
Доля дискоцитов, (%)	74,3 ± 8,19	66,32 ± 17,9	52,10 ± 17,1	52,22 ± 18,1	p1–3 0,00001 p1–4 0,0001 p2–3 0,013 p3–4 0,05
Доля сфероцитов, (%)	18,83 ± 6,64	27,36 ± 16,6	42,15 ± 16,84	41,33 ± 19,2	p1–2 0,078 p1–3 0,0001 p1–4 0,00001 p2–3 0,009 p3–4 0,038
Доля деформированных клеток, (%)	19,98 ± 7,34	47,05 ± 20,4	63,25 ± 10,6	62,0 ± 11,65	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,002 p2–4 0,026
Измененный характер поверхности клеток (условный коэффициент)	1,08 ± 0,27	1,5 ± 0,51	1,85 ± 0,36	1,78 ± 0,44	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,018

таблица 3.
продолжение

Показатели	Группа сравнения, n=53 (1)	Группа пациентов с ЯК n= 22 (2)	Группа пациентов с БК n= 20 (3)	Группа пациентов с НКК n= 9 (4)	Критерий Манна-Уитни p
Амплитуда деформации [м] на частоте 10^6 Гц	$8{,}15\cdot10^{-6}$ ± $0{,}65\cdot10^{-6}$	$6{,}56\cdot10^{-6}$ ± $0{,}52\cdot10^{-6}$	$6{,}09\cdot10^{-6}$ ± $0{,}46\cdot10^{-6}$	$5{,}93\cdot10^{-6}$ ± $0{,}54\cdot10^{-6}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,005 p2–4 0,01
Степень изменения амплитуды деформации на частоте $0{,}5\times10^6$ Гц (%)	75,38 ± 7,17	57,36 ± 10,8	47,10 ± 9,32	47,11 ± 11,17	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,004
Обобщенный пока-затель жесткости [Н/м]	$6{,}49\cdot10^{-6}$ ± $0{,}9\cdot10^{-6}$	$9{,}18\cdot10^{-6}$ ± $0{,}52\cdot10^{-6}$	$9{,}56\cdot10^{-6}$ ± $0{,}47\cdot10^{-6}$	$9{,}64\cdot10^{-6}$ ± $0{,}56\cdot10^{-6}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,017 p2–4 0,033
Обобщенный показатель вязкости [Па · с]	0,57 ± 0,07	0,715 ± 0,033	0,747 ± 0,030	0,751 ± 0,031	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,003 p2–4 0,01
Индекс агрегации Er [усл.ед.]	0,40 ± 0,2	0,63 ± 0,1	0,68 ± 0,09	0,71 ± 0,2	p1–2 0,001 p1–3 0,001 p1–4 0,001 p2–3 0,06
Индекс деструкции Er [%] при 10^6Гц	0,11 ± 0,45	0,536 ± 1,4	1,17 ± 1,38	0,322 ± 0,96	p1–3 0,0001 p2–3 0,072
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}5\times10^6$ Гц	0,11 ± 0,34	0,65 ± 1,37	0,99 ± 1,67	0,322 ± 0,96	p1–2 0,089 p1–3 0,015
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}1\times10^6$ Гц	0,04 ± 0,3	0,66 ± 1,32	0,95 ± 1,25	0,20 ± 0,56	p1–2 0,003 p1–3 0,0001
Индекс деструкции Er [%] при $0{,}5\times10^5$ Гц	0,02 ± 0,15	0,47 ± 1,06	0,89 ± 2,34	0,37 ± 1,1	p1–2 0,01 p1–3 0,028
Поляризуемость [$м^3$] на частоте 10^6 Гц	$6{,}58\cdot10^{-15}$ ± $2{,}07\cdot10^{-15}$	$5{,}48\cdot10^{-15}$ ± $3{,}38\cdot10^{-15}$	$4{,}26\cdot10^{-15}$ ± $1{,}66\cdot10^{-15}$	$3{,}81\cdot10^{-15}$ ± $2{,}0\cdot10^{-15}$	p1–2 0,02 p1–3 0,0001 p1–4 0,002
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}5\times10^6$ Гц	$4{,}76\cdot10^{-15}$ ± $2{,}35\cdot10^{-15}$	$6{,}33\cdot10^{-15}$ ± $4{,}02\cdot10^{-15}$	$4{,}05\cdot10^{-15}$ ± $2{,}92\cdot10^{-15}$	$4{,}69\cdot10^{-15}$ ± $2{,}08\cdot10^{-15}$	p1–3 0,066 p2–3 0,017
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}1\times10^6$ Гц	$-3{,}59\cdot10^{-15}$ ± $2{,}59\cdot10^{-15}$	$-4{,}01\cdot10^{-15}$ ± $2{,}2\cdot10^{-15}$	$-4{,}96\cdot10^{-15}$ ± $2{,}59\cdot10^{-15}$	$-3{,}37\cdot10^{-15}$ ± $2{,}66\cdot10^{-15}$	p1–3 0,058 p3–4 0,059
Поляризуемость [$м^3$] на частоте $0{,}05\times10^6$ Гц	$-4{,}95\cdot10^{-15}$ ± $2{,}12\cdot10^{-15}$	$-4{,}88\cdot10^{-15}$ ± $4{,}42\cdot10^{-15}$	$-3{,}51\cdot10^{-15}$ ± $2{,}01\cdot10^{-15}$	$-2{,}88\cdot10^{-15}$ ± $2{,}44\cdot10^{-15}$	p1–3 0,001 p1–4 0,001 p2–4 0,037 p3–4 0,099
Относительная поляризуемость	0,93 ± 0,33	1,51 ± 0,84	0,95 ± 0,11	1,27 ± 0,62	p1–2 0,002 p2–3 0,019
Электропроводность [См/м]	$5{,}1\cdot10^{-5}$ ± $0{,}54\cdot10^{-5}$	$6{,}65\cdot10^{-5}$ ± $1{,}16\cdot10^{-5}$	$8{,}26\cdot10^{-5}$ ± $1{,}22\cdot10^{-5}$	$7{,}11\cdot10^{-5}$ ± $1{,}04\cdot10^{-5}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,0001 p3–4 0,048
Емкость клеточной мембраны [Ф]	$7{,}26\cdot10^{-14}$ ± $0{,}53\cdot10^{-14}$	$9{,}11\cdot10^{-14}$ ± $2{,}65\cdot10^{-14}$	$2{,}03\cdot10^{-14}$ ± $0{,}98\cdot10^{-14}$	$5{,}33\cdot10^{-14}$ ± $3{,}95\cdot10^{-14}$	p1–2 0,0001 p1–3 0,0001 p2–3 0,0001 p2–4 0,031 p3–4 0,043
Скорость поступатель-ного движения Er к электродам [мкм/с]	7,75 ± 1,07	4,64 ± 0,98	3,59 ± 0,84	3,66 ± 0,81	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p1–2 0,00001 p1–3 0,00001
Равновесная частота [Гц]	$0{,}49\cdot10^6$ ± $0{,}07\cdot10^6$	$0{,}60\cdot10^6$ ± $1{,}49\cdot10^6$	$1{,}66\cdot10^6$ ± $0{,}99\cdot10^6$	$0{,}89\cdot10^6$ ± $0{,}97\cdot10^6$	p1–2 0,001 p1–3 0,001 p1–4 0,001 p2–3 0,001 p3–4 0,018
Дипольный момент [Кл·м]	$7{,}59\cdot10^{-21}$ ± $0{,}99\cdot10^{-21}$	$5{,}37\cdot10^{-21}$ ± $1{,}22\cdot10^{-21}$	$3{,}97\cdot10^{-21}$ ± $0{,}79\cdot10^{-21}$	$3{,}82\cdot10^{-21}$ ± $0{,}77\cdot10^{-21}$	p1–2 0,00001 p1–3 0,00001 p1–4 0,00001 p2–3 0,0001 p2–4 0,002

22 человека (44%), с БК – 20 (48,7%), с НКК – 9 больных (50%). Эритроциты пациентов с БК отличались от эритроцитов больных язвенным колитом сниженным количеством дискоцитарных форм (p=0,013) с более высоким уровнем сфероцитарных (p=0,009), деформированных клеток (p=0,002) с измененным характером поверхности (p=0,018), с меньшей способностью к деформации на высоких частотах (на частоте 10^6Гц p=0,005 и на $0,5\times10^6$ Гц p=0,004) с большими значениями обобщенных вязкости (p=0,003) и жесткости клеток (p=0,017). Клетки красной крови пациентов с БК проявляли большую тенденцию к образованию агрегатов (p=0,06) и гемолизу на разных частотах диапазона электрического поля (p=0,072 на частоте 10^6Гц), чем при ЯК. Пациенты с БК имели более низкие уровни поляризуемости на высоких (на частоте $0,5\times10^6$ Гц p=0,017) и низкой частоте $0,05\times10^6$ Гц (p=0,099), а также относительной поляризуемости (p=0,019). Эритроциты пациентов с БК имели достоверно более низкие уровня скорости поступательного движения к электродам (p<0,001), дипольного моменты (p<0,0001) и емкости мембран (p<0,0001), чем эти показатели при ЯК. Кроме того, при БК в сравнении с ЯК уровень электропроводности оказался значительно выше (p<0,0001), а равновесная частота – резко сдвинутой в высокочастотный диапазон (p<0,001).

Эритроциты пациентов с НКК по уровню ряда параметров (относительная поляризуемость, электропроводность, емкость мембран, положение равновесной частоты) занимали промежуточное положение между таковыми у больных с ЯК и БК.

Поскольку одна из возможных причин наблюдаемых различий в обследуемых группах – наличие анемий различного генеза, данный аспект был проанализирован отдельно в данных подгруппах. Из 22 пациентов с ЯК анемия выявлена у 14 пациентов (63,6%), из них – у 11 человек (50%) – ЖДА, в 3 случаях (13,6%) – анемия смешанного генеза. Из 20 пациентов с БК 15 человек (75%) имели анемию, у большей части из них – 13 человек (65%) – выявлена анемия воспалительных заболеваний, в 2 случаях (10%) выявлена ЖДА и анемия смешанного генеза. Критерий ANOVA между группами по наличию анемий разного генеза свидетельствовал о наличии достоверных различий по данному параметру – F 3,392, p=0,049, хи-квадрат 15,187, p<0,01.

Корреляционный анализ выявил прямые связи доли дискоцитарных форм, амплитуды деформации, поляризуемости, скорости движения к электродам, величины дипольного момента с количеством эритроцитов, уровнем гемоглобина, цветовым показателем, гематокритом, MCV, MCH, MCHC, уровнем железа сыворотки, трансферрином, коэффициентом насыщения трансферрина железом и альбумином. В то же время, те же вязкоупругие характеристики эритроцитов отрицательно коррелировали с маркерами воспаления. Причем сила и достоверность связей наиболее ярко проявлялись в группе с БК. Для уровня ферритина обратные ассоциации с амплитудой деформации (r= –0,255, p<0,05), с емкостью мембран (r= –0,421, p=0,006), скоростью поступательного движения клеток к электродам (r= –0,311, p<0,05), величиной дипольного момента (r= –0,302, p=0,02) и прямые – с положением равновесной частоты (r=0,361, p=0,007) выявлены лишь у пациентов с БК. Уровень ферритина в общей группе обратно коррелировал с жесткостью клеток (r= –0,154, p=0,047); электропроводностью (r= –0,232, p=0,007). А в подгруппе с БК связи между показателями оказались прямыми – r=0,325, p=0,023 для жесткости; r=0,365, p=0,004 для электропроводности. Подобная разнонаправленность, вероятно, обусловлена различной ролью белка при разных нозологических формах ВЗК.

Обсуждение

Таким образом, эритроциты пациентов с ВЗК отличались от эритроцитов здоровых лиц более низкими уровнями диаметра клеток, увеличением количества сфероцитарных, деформированных форм клеток с измененной поверхностью при снижении дискоцитарных. Амплитуда деформации клеток на высоких частотах у больных с ВЗК оказалась ниже на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости и жесткости. У пациентов с ВЗК эритроциты имели склонность к образованию агрегатов, деструкции на разных частотах электрического поля. Поляризуемость на высоких частотах (1×10^6; $0,5\times10^6$ Гц) и на частоте 10^5Гц оказалась ниже, а на частоте $0,5\times10^4$Гц и относительная поляризуемость – выше при наличии воспалительных заболеваний кишечника, чем у здоровых лиц. Клетки пациентов с ВЗК имели более высокие уровни электропроводности и более низкие – емкости мембран, скорости движения к электродам, дипольного момента, чем здоровые. Равновесная частота у пациентов с ВЗК оказалась смещенной в высокочастотный диапазон.

Выявлены показатели, значимые для различения пациентов с разными вариантами ВЗК. Пациенты с БК имели более высокую обобщенную жесткость, чем пациенты с НКК. При БК клетки оказались более склонными к гемолизу, имели более высокие уровни электропроводности, тенденцию к более низким значениям скорости движения к электродам, дипольного момента. Пациенты с НКК отличались более низкими значениями поляризуемости на высоких частотах (10^6,$0,5\times10^6$ Гц) и более высокими – на низких частотах (1×10^5; $0,5\times10^4$ Гц) по сравнению с ЯК, БК. Больные с ЯК обнаружили тренд к снижению диаметра клеток, большего смещения равновесной частоты в высокочастотный диапазон по сравнению с другими группами.

Выявленные различия в электрических и вязкоупругих параметрах эритроцитов у пациентов с ВЗК, ассоциированные как с наличием заболевания, так и его вариантом, стадией болезни не случайны [7]. Кроме основной жизненно важной функции – обеспечения транспорта кислорода и углекислого газа, показано участие эритроцитов в метаболических,

иммунных, воспалительных процессах, регуляции сосудистого тонуса, процессах фиброгенеза и др. [15, 16]. В недавнем обзоре Katsarosa M. И соавт. [17] продемонстрирована возможность использования показателя RDW – ширины распределения эритроцитов по объему – для установления активности ВЗК, дифференцированию ЯК от БК.

Следует заметить, что электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов демонстрируют изменения раньше, чем сдвиги, обнаруживаемые с помощью стандартных методов (уровень эритроцитов, гемоглобина, цветовой показатель и др.), которые показывают отклонения в случае изменений в большей части популяции эритроцитов [9]. Уровни параметров, определяемых методом диэлектрофореза, связаны с более «тонкими», ранними процессами изменения заряда клеточной мембраны, ее способностью проводить электрический ток, структурными перестройками, функциональной способностью клеток в условиях развития патологии [18–20]. Различия в «панели» цитокинов, ассоциированных с разными вариантами ВЗК, могут быть одной из причин наблюдаемых изменений в параметрах эритроцитов [21, 22].

Сниженная деформабельность эритроцитов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости и жесткости, вероятно, обусловлена изменениями как структуры мембран клеток, так и их цитоплазмы. По данным Uchiyama K. и соавт. [23], в мембранах эритроцитов пациентов с дебютом болезни Крона по сравнению с группой с язвенным колитом наблюдалось более высокое содержание арахидоновой, стеариновой и эйкозеновой кислот ($p<0,01$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно) и более низкие уровни миристиновой и пальмитиновой кислот ($p <0,05$).

Стоит иметь в виду, что снижение содержания АТФ в эритроцитах ведет к изменениям метаболизма липидов мембраны [24].

Эритроциты способны адсорбировать на своей поверхности крупно-воспалительные белки, независимо от их антигенной структуры [7, 15]. Это приводит к существенной модификации их поверхности со снижением поверхностного отрицательного заряда [9], о чем свидетельствуют сниженные уровни скорости поступательного движения к электродам и величины дипольного момента. Напротив, повышенный уровень альбумина ассоциирован с высоким зарядом клеток красной крови [15, 16].

Повышенное образование агрегатов в период обострения воспалительных заболеваний кишечника описано и согласуется с результатами настоящего исследования [25, 26]. Снижение потенциала на мембране эритроцита приводит к нарушению взаимодействия между ее компонентами (фосфолипидами, эфирами холестерина, триглицеридами), усиливая процессы перекисного окисления [7, 27]. Такие эритроциты не способны эффективно выполнять функцию переноса кислорода. Следует отметить, что у пациентов с активной болезнью Крона гемолиз эритроцитов оказался наиболее выраженным в отличие от пациентов с другими формами ВЗК, причем на всех частотах электрического поля.

Повышенный гемолиз клеток красной крови является одним из факторов, усиливающих агрегацию, поскольку гемолизат эритроцитов обладает прокоагулянтными свойствами, способствуя развитию вторичной гиперкоагуляции благодаря рефлекторному выбросу в кровь тканевого тромбопластина [28].

Интересным аспектом, требующим обсуждения, следует считать различия в параметрах эритроцитов в группах с различными нозологическими формами ВЗК. Наиболее ярко особенности параметров эритроцитов проявились в подгруппах пациентов с обострением заболеваний до начала терапии или на фоне терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты. Оказалось, что сдвиги в электрических и вязкоупругих показателях эритроцитов более выражены при болезни Крона, чем у пациентов с язвенным колитом и НКК. При болезни Крона эритроциты обладали более низкой пластичность на фоне высоких показателей вязкости и жесткости, были более склонны к гемолизу и образованию агрегатов. Более выраженные сдвиги в структуре мембран при болезни Крона были ассоциированы с низкими значениями емкости мембран и высокими уровнями электропроводности. Более низкий поверхностный заряд эритроцитов при болезни Крона, чем при язвенном колите, отразили достоверно сниженные величины скорости движения эритроцитов к электродам и дипольного момента.

Одной из вероятных причин наблюдаемых особенностей, вероятно, следует считать наличие анемии различного генеза у преобладающего числа пациентов с БК и ЯК [5, 29, 30, 31]. При ВЗК некоторые провоспалительные цитокины (например, интерлейкин-6) повышают уровень гепсидина, определяя тем самым секвестрацию железа в макрофагах и неспособность транспортировать этот элемент в плазму [32, 33].

Более высокие уровни маркеров воспаления при активной БК – ферритина, СРБ, фибриногена, СОЭ, количества лейкоцитов, вероятно, оказались значимыми факторами для электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, что подтверждает сила и степени достоверности выявленных корреляций.

Преобладание эритроцитов со сниженными размерами, повышенной емкостью мембран у больных ЯК косвенно может отражать активацию эритропоэза. Возникающий при напряженном эритропоэзе ускоренный ритм клеточного деления сопровождается нарушениями во всех звеньях аппарата синтеза белков (в том числе гемоглобина, белков мембраны и цитоскелета клетки), а также появлением клеток с редуцированным метаболизмом, что приводит к усилению ПОЛ и частичной декомпартментализации клеток [15, 16]. Функциональная неполноценность клеток красной крови у больных с ЯК и сопутствующий анемический синдром приводят к усилению гипоксического состояния и способствуют формированию порочного круга, усугубляя течение основного процесса.

Заключение

Таким образом, у пациентов с ВЗК выявлены особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов по сравнению со здоровыми обследованными: клетки красной крови лиц с ВЗК отличались меньшим средним диаметром, увеличенной долей деформированных, сфероцитарных форм клеток с измененным характером поверхности со сниженной способностью к деформации, более низким уровнем поверхностного заряда клеток, измененной структурой мембран с повышенной способностью проводить электрический ток, склонностью к деструкции и образованию агрегатов.

Анализ в отдельных группах с ВЗК в стадии обострения с учетом проводимой терапии позволил выявить значимые различия между формами ВЗК: у пациентов с болезнью Крона в отличие от больных с ЯК клетки красной крови имели более низкие значения амплитуды деформации, емкости, дипольного момента, скорости поступательного движения клеток к электродам, доли дискоцитов, поляризуемости на большей части частот электрического поля. Кроме того, обобщенные показатели жесткости, вязкости, электропроводности, индексы агрегации, деструкции оказались выше при БК, чем в случае ЯК. У пациентов с БК оказалось большее число деформированных клеток с измененным характером поверхности. Равновесная частота резко сдвинута в высокочастотный диапазон.

Эти закономерности косвенно подтверждаются полученными корреляциями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с показателями красной крови, обмена железа, маркерами воспаления, отличающимися по силе и достоверности связи в группах с ЯК и БК.

Разнонаправленность уровней параметров эритроцитов у пациентов с неклассифицируемым колитом, вероятно, связана с разнородностью группы, внутри которой верифицировать ЯК или БК с помощью доступных методов на настоящий момент не представляется возможным.

Литература | References

1. Golovenko O. V., Homeriki S. G., Ivanova E. V., et al. Vospalitel'nyye zabolevaniya kishechnika. Klinicheskiye, endoskopicheskiye, morfologicheskiye aspekty diagnostiki. Printsipy sovremennoy terapii [Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnostics. Principles of modern therapy]. Moscow, Prima Print, 2017. 180p. – ISBN 978–5–9907557–3–4.
2. Rispo A., Musto D., Tramontano M. L., Castiglione F., Bucci L., Alfinito F. Surgery-induced remission of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *J. Crohns Colitis*. 2013. Vol. 7, No. 10, pp. e504–5. doi: 10.1016/j.crohns.2013.05.009. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23790747.
3. Lucendo A. J., Roncero O., Serrano-Duenas M. T., Hervías D., Alcázar L. M., et al. Effects of anti–TNF-alpha therapy on hemoglobin levels and anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 2020. Vol. 52, pp. 400–7. doi: 10.1016/j.dld.2019.11.019
4. Pizzi L. T., Weston C. M., Goldfarb N. I., et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006. Vol. 12, pp. 47–55.
5. Wells C. W., Lewis S., Barton J. R., et al. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006. Vol. 12, pp. 123–30.
6. Cucino C., Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2001. Vol. 7, pp. 250–5.
7. Novitskiy V. V., Ryazantseva N. V., Stepovaya E. A. Fiziologiya i patofiziologiya eritrotsita [Physiology and pathophysiology of erythrocyte]. Tomsk, Publishing House of Tomsk University, 2004. 202p.
8. Dupire J.; Socol M.; Viallat A. Full dynamics of a red blood cell in shear flow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109, pp. 20808–13.
9. Generalov V. M., Kruchinina M. V., Durymanov A. G., et al. Dielektroforez v diagnostike infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevaniy [Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases]. Novosibirsk: TSERIS, 2011, 172p.
10. "Klinicheskiye rekomendatsii "Yazvennyy kolit" (utverzhdeno Minzdravom Rossii. Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya – Assotsiatsiya koloproktologov Rossii, god utverzhdeniya 2020) ["Clinical guidelines" Ulcerative colitis "(approved by the Ministry of Health of Russia. Russian Gastroenterological Association – Association of Coloproctologists of Russia, year of approval 2020)]. Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-iazvennyi-kolit-utv-minzdravom-rossii/
11. Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.) doi:10.33878/2073–7556–2020–19–2–8–38
12. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control a guide for programme managers. Report. WHO/NHP/01.3; 2011.
13. Dignass A., Gasche C., Bettenworth D., et al. European consensus on the diag-nosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory boweldiseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. Vol. 1, pp. 12.
14. Testa A., Rispo A., Romano M., et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*. 2016. Vol. 48, pp. 267–70.
15. Shiffman F. D. Blood pathophysiology. Trans. from English. Zhiburt E. B., Tokarev Yu. N., M.-SPb.: Publishing House "BINOM"-"Nevsky dialogue", 2000, 448p.
16. Murav'yev A. V., Tikhomirova I. A., Bulayeva S. V., Petrochenko Ye. P. Reologicheskiye svoystva krovi pri lechenii zlokachestvennykh opukholey, ateroskleroza i diabeta [Rheological properties of blood in the treatment of malignant tumors, atherosclerosis and diabetes]. Yaroslavl: Publishing House «Chancellor», 2016, 161 p.
17. Katsarosa M., Paschosb P., Gioulemea O. Red cell distribution width as a marker of activity in inflammatory bowel disease: a narrative review. *Annals of Gastroenterology*. 2020. Vol. 33, pp. 348–54.

18. Wiese D. M., Horst S. N., Brown C. T., Allaman M. M., Hodges M. E., Slaughter J. C., et al. Serum Fatty Acids Are Correlated with Inflammatory Cytokines in Ulcerative Colitis. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. No. 5, pp. e0156387(5). doi:10.1371/journal.pone.0156387
19. Li Q., Zhang Q., Wang M., Zhao S., Xu G., Li J. n-3 polyunsaturated fatty acids prevent disruption of epithelial barrier function induced by proinflammatory cytokines. *Mol Immunol*. 2008. Vol. 45. No. 5, pp. 1356–65. doi: 10.1016/j.molimm.2007.09.003.
20. Atreya R., Neurath M. F. Chemokines in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2010. Vol. 28. No. 3, pp. 386–94. doi:10.1159/000320392
21. Elson Ch. O. The immunology of inflammatory bowel disease. In Book: Inflammatory bowel disease. W. B. Saunders Company. *Ed. J. Kirsner*. 2000. pp. 208–239.
22. Baumgart D. C., Carding S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007. Vol. 369, pp. 1627–40. doi: 10.1016/S0140–6736(07)60750–8
23. Uchiyama, K., Odahara, S., Nakamura, M. et al. The Fatty Acid Profile of the Erythrocyte Membrane in Initial-Onset Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig. Dis. Sci*. 2013. Vol. 58, pp. 1235–1243. doi: 10.1007/s10620–012–2508–6
24. Zinchuk V. V. Deformiruyemost' eritrotsitov: fiziologicheskiye aspekty [Erythrocyte deformability: physiological aspects]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances in physiological sciences*, 2001, Vol. 30, No. 3, pp. 66–76.
25. Owczarek D., Cibor D., Głowacki M. K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. No. 20(1), pp. 53–63. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.53
26. Zezos P., Kouklakis G., Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. No. 38, pp. 13863–78. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13863
27. Gennis R. Biomembrany: Molekulyarnaya struktura i funktsii [Biomembranes: Molecular structure and functions]. M.: Mir, 1997, 624p.
28. Fiziologiya i patologiya gemostaza: ucheb. posobiye pod red. N. I. Stuklova [Physiology and pathology of hemostasis: textbook manual, ed. N. I. Stuklov]. M.: GEOTAR-Media, 2016, 112p.
29. Reinisch W., Staun M., Bhandari S., Muñoz M. State of the iron: how to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis*. 2013. Vol. 7, No. 6, pp. 429–40. doi: 10.1016/j.crohns.2012.07.031.
30. Rejler M., Tholstrup J., Andersson-Gäre B., et al. Low prevalence of anemia ininflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 47, pp. 937–42.
31. Gisbert J. P., Gomollón F. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2009. Vol. 15, pp. 4659–65.
32. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. Vol. 9. No. 3, pp. 211–22.
33. Kozlovskaya L. V., Rameyev V. V. i soavt. Patogenez i klinicheskoye znacheniye anemii khronicheskikh zabolevaniy [Pathogenesis and clinical significance of anemia of chronic diseases]. *Anemiya – Anemia*, 2005, Vol. 4, pp. 4–10.