

УДК 612.13:[616.248+616.36-002-003.826]

Ю. Ю. Чумак

ДУ «Луганський державний медичний університет»

Стан мікроциркуляції у хворих на бронхіальну астму, поєднану з неалкогольним стеатогепатитом

Ключові слова: бронхіальна астма, неалкогольний стеатогепатит, мікроциркуляція.

Зростаюча поширеність бронхіальної астми (БА), необхідність її тривалого базисного лікування [10], погіршення стану навколишнього середовища, часте застосування ксенобіотиків у побуті тощо зумовлюють поширене поєднання БА із хворобами органів травлення [9], зокрема з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) [1, 7, 13, 14].

Поєднання БА і НАСГ сприяє зростанню тяжкості основного захворювання, більш ранньому формуванню ускладнень. Взаємне обтяження і прогресування БА і НАСГ базується на поєднанні деяких ланок патогенезу обох захворювань [1, 6, 11]. У період загострення БА системне запалення, оксидативний стрес сприяють мікроциркуляторним порушенням, які утворюються за рахунок погіршення еластичності еритроцитів з утворенням їх складу в капілярах і посилюються за рахунок підвищення здатності тромбоцитів до агрегації за рахунок скорочення часу агрегації та уповільнення процесу дезагрегації [3, 4, 6, 13]. Зміни реологічних властивостей крові у бік розвитку синдрому гіперкоагуляції призводять до закупорки капілярів. За функціональними порушеннями мікроциркуляції йдуть органічні, що сприяє розвитку ускладнень [5, 8]. У хворих із хронічними бронхообструктивними захворюваннями значення агрегації еритроцитів посилюється при формуванні хронічного легеневого серця [2, 12, 17]. Суттєвий внесок у підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів вносять ейкозаноїди — тромбоксани, які у великій кількості продукуються у період загострення БА [4, 6, 15]. Проте особливості стану мікроциркуляторного русла та факто-

ри, що їх зумовлюють, при поєднанні БА та НАСГ залишаються вивченими недостатньо.

Мета роботи: вивчити стан мікроциркуляторного русла, вміст тромбоксану A_2 (TxA_2) за його стабільним метаболітом тромбоксаном B_2 (TxB_2) у хворих на загострення БА, поєднаної з НАСГ.

Дослідження виконувалося відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДУ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичні особливості поєднаних захворювань внутрішніх органів, їх корекція та прогнозування перебігу» (№ державної реєстрації 0109U002725).

Матеріали та методи дослідження

Досліджено 46 хворих, середній вік яких становив $(32,4 \pm 3,1)$ року, із загостренням БА середньотяжкого перебігу, що лікувалися в алергологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні протягом 2010–2013 років. Серед них чоловіків було 20 (43,5 %), жінок — 25 (56,5 %). Із них БА, поєднану з НАСГ, було діагностовано у 22 осіб. Лікування загострення БА, поєднаної з НАСГ, здійснювали згідно з рекомендаціями наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128; для лікування НАСГ враховували рекомендації наказу МОЗ України від 2005 року № 271 (сорбенти та есенціальні фосфоліпіди). Контрольну групу склали 32 практично здорові особи у тому самому віковому та гендерному діапазоні.

Вміст TxA_2 за стабільним метаболітом TxB_2 у сироватці крові та сечі хворих та осіб контрольної групи визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою

реативу ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA). Дослідження спонтанної та АДФ-індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів крові хворих здійснювалося на лазерному агрегометрі НПФ БИОЛА 230-LA. Стан мікроциркуляції вивчали методом бульбарної біомікроскопії кон'юнктиви (ББК) за допомогою щільної лампи ЩЛ-2М (ЗОМЗ, РФ) з визначенням кон'юнктивальних індексів (КІ): КІ₁ (судинні зміни), КІ₂ (внутрішньосудинні зміни) та КІ₃ (периваскулярні зміни). Загальний КІ (КІ_{заг}) розраховувався як сума трьох індексів (КІ + КІ₂ + КІ₃). Внутрішньосудинна агрегація формених елементів крові визначалася шляхом вивчення наявності сладж-феномену за N. H. Knisely [16]. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою параметричних і непараметричних методів із використанням ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica».

Результати та їх обговорення

Вміст ТхВ₂ у сироватці крові пацієнтів із загостренням БА дорівнював ($1118,3 \pm 102,8$) пг/мл і перевищував його значення у практично здорових осіб у 7,7 разу ($p < 0,001$). У хворих на БА, поєднану з НАСГ, концентрація ТхВ₂ становила ($3454,0 \pm 221,3$) пг/мл, що було вище за показник у здорових осіб – ($145,3 \pm 17,6$) пг/мл – майже в 23,8 разу ($p < 0,001$) та за такий у пацієнтів без НАСГ – у 3 рази ($p < 0,01$) (рисунок).

Концентрація ТхВ₂ у сечі пацієнтів обох груп у період загострення БА суттєво не відрізнялася і дорівнювала відповідно ($343,2 \pm 21,4$) пг/мл та ($305,9 \pm 46,3$) пг/мл при значеннях у здорових осіб ($114,8 \pm 10,5$) пг/мл.

Показник спонтанної агрегації (СРАсп) у пацієнтів із БА на початку лікування становив ($1,1 \pm 0,4$) ум. од., що було менше за такий у пацієнтів із БА та НАСГ –

($6,5 \pm 2,1$) ум. од. – майже в 6 разів ($p < 0,001$) при показнику у практично здорових осіб ($1,2 \pm 0,6$) ум. од. Величина показника АДФ-індукованої агрегації (СРАадф) дорівнювала ($48,9 \pm 5,5$) ум. од. і була меншою за такий при БА, поєднаній з НАСГ, – ($75,3 \pm 5,8$) ум. од. – в 1,5 рази ($p < 0,05$) при належних значеннях ($35,0 \pm 6,2$) ум. од. Максимальний нахил кривої середнього радіуса спонтанної агрегації (СРМНсп) у пацієнтів із БА становив ($0,27 \pm 0,04$) од./хв і був вірогідно нижчим за аналогічний при БА в поєднанні з НАСГ – ($1,8 \pm 0,6$) од./хв – в середньому у 6,7 разу ($p < 0,001$) при референтній нормі ($0,3 \pm 0,1$) од./хв. Рівень максимального нахилу кривої середнього радіуса АДФ-індукованої агрегації (СРМНадф) досягав у пацієнтів із БА ($12,9 \pm 2,5$) од./хв при нормі ($14,3 \pm 1,5$) од./хв, але був нижчим за такий у хворих із БА та НАСГ ($26,6 \pm 3,4$) од./хв.) у 2,0 рази ($p < 0,05$). Значення часу максимальної агрегації по кривій середнього радіуса (СРt) у пацієнтів із БА були рівними ($72,8 \pm 6,3$) с, що було вірогідно менше за відповідний час у пацієнтів з БА та НАСГ – ($87,1 \pm 7,5$) с – у 1,2 разу, при нормі ($67,8 \pm 3,6$) с. Ступінь дезагрегації (СРДА) у пацієнтів із загостренням БА був достовірно зниженим – до ($32,8 \pm 2,4$) %, але вищим за його значення у пацієнтів з БА, поєднаною з НАСГ, – ($26,8 \pm 2,7$) % – у 1,2 разу ($p < 0,05$) при належних значеннях ($38,4 \pm 2,3$) %.

Між показниками вмісту ТхВ₂ та значеннями СРДА у хворих із поєднанням БА та НАСГ існував середньої сили кореляційний зв'язок ($r = -0,645$, $p < 0,05$) і слабкий – у осіб із БА ($r = -0,411$, $p < 0,05$).

У хворих на БА без НАСГ у період її загострення при біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви спостерігалось звуження артеріол та розширення венул, зменшення

пг/мл

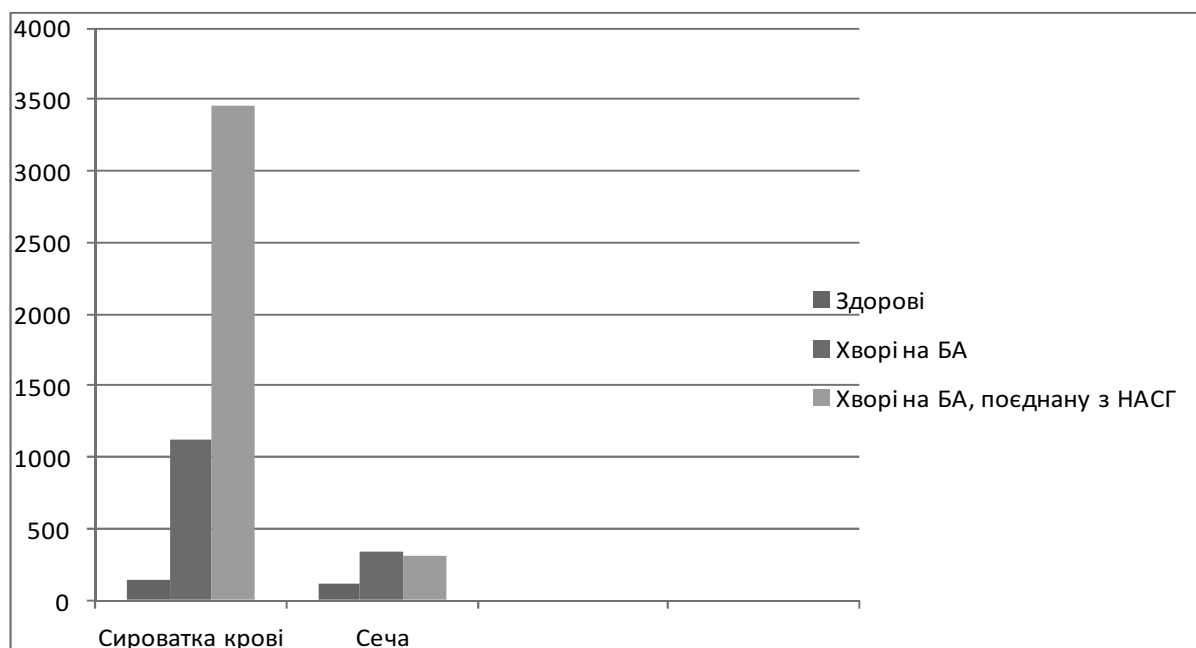


Рисунок. Вміст ТхВ₂ у сироватці крові та сечі досліджених пацієнтів

кількості функціонуючих капілярів з утворенням у ряді випадків аваскулярних зон, нерівномірність калібру, звивистість і поліморфізм мікросудин, сповільнення кровоплину та складж-синдром 1–2-го ступеня у венулах та артеріолах, виявлялися периваскулярні набряки, що свідчило про підвищення проникності судинної стінки. KI_1 перевищував аналогічний показник здорових осіб у 1,6 разу ($p < 0,05$), KI_2 — у 2,9 разу ($p < 0,01$), що свідчило про переважання внутрішньосудинних змін. Усе це призводило до збільшення KI_3 до $(0,64 \pm 0,06)$. Отже, усі KI у хворих із загостренням БА були підвищеними, що впливало і на збільшення $KI_{\text{заг}}$, який перевищував референтну норму у 2,1 разу ($p < 0,01$) (таблиця). Усе це підкреслювало наявність мікрореологічних порушень у хворих [11].

Таблиця Стан мікроциркуляторних показників у досліджених хворих ($M \pm m$)			
Досліджені показники	Показник у здорових осіб	Хворі на БА (n=24)	Хворі на БА, поєднану з НАСГ (n=22)
KI_1	$2,72 \pm 0,21$	$4,26 \pm 0,21^*$	$4,53 \pm 0,26^*$
KI_2	$1,90 \pm 0,13$	$4,92 \pm 0,21^*$	$5,36 \pm 0,15^{*†}$
KI_3	—	$0,64 \pm 0,06^*$	$0,75 \pm 0,08^*$
$KI_{\text{заг}}$	$4,62 \pm 0,16$	$9,82 \pm 0,43^*$	$10,88 \pm 0,52^{*†}$

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з показниками у здорових осіб; † — $p < 0,05$ при порівнянні показників між групами.

У пацієнтів із БА, поєднаною з НАСГ, показники мікрогемодинаміки були більш вираженими. KI_1 був вірогідно більшим за такий у здорових осіб у 1,7 разу і на 6,3 % — за KI_1 у хворих на БА без НАСГ. Найбільш суттєвими були зміни KI_2 , який у пацієнтів із БА та НАСГ у 2,8 разу ($p < 0,01$) був більшим за референтну норму та на 8,9 % перевищував показник KI_2 у досліджених із БА. KI_3 у осіб із БА та НАСГ на 17,2 % перебільшував KI_3 у досліджених на БА без НАСГ. Зміни всіх KI у досліджених із БА та НАСГ позначалися на підвищенні $KI_{\text{заг}}$, який на 10,8 % був вищим за такий у хворих на БА без НАСГ.

Отже, у пацієнтів із поєднанням БА та НАСГ спостерігалось суттєвіше збільшення вмісту TxB_2 , показників спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з хворими на БА без НАСГ. Мікросудинні зміни характеризувалися порушеннями в усіх ланках мікроциркуляторного русла, найбільш вираженими за рахунок судинного компоненту. Такі мікрореологічні порушення можуть сприяти формуванню синдрому взаємного обтяження та потреби у більшому обсязі лікувального впливу.

Висновки

1. У хворих із загостренням БА, поєднаної з НАСГ, порівняно з пацієнтами із загостренням БА без такого поєднання відзначається підвищення вмісту TxB_2 у сироватці крові в 3 рази, поряд зі збільшенням його секреції з сечею.

2. Спонтанна та АДФ-індукована агрегація тромбоцитів у пацієнтів із БА в поєднанні з НАСГ виявляється

підвищеною при порівнянні з аналогічними показниками хворих на БА без НАСГ. Кореляційні зв'язки між вмістом TxB_2 та значеннями СРДА у досліджених із БА та НАСГ є більш міцними негативними, ніж при БА без НАСГ.

3. Мікросудинні зміни у хворих із БА, поєднаною з НАСГ, характеризуються порушеннями в усіх ланках мікроциркуляторного русла, найбільш вираженими за рахунок судинного компоненту, ніж у пацієнтів із БА без НАСГ.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню впливу базисних засобів лікування хворих із поєднанням БА та НАСГ на досліджувані показники.

Література

1. Буеверов, А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии [Текст] / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии. — 2009. — № 1. — С. 3–9.
2. Гаврисюк, В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонолог. журнал. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 31–32.
3. Гончаренко, Н. І. Особливості периферичної мікрогемодинаміки у дітей з бронхіальною астмою [Текст] / Н. І. Гончаренко, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин // Астма та алергія: Матер. II Нац. Астма-конгресу. — 2008. — № 1–2. — С. 75–76.
4. Дранник, Г. Н. Клиническая иммунология и алергология [Текст] / Г. Н. Дранник. — М.: Мед. информ. агенство, 2003. — 603 с.
5. Коломоець, М. Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М. Ю. Коломоець, Г. І. Шумко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 209.
6. Лещенко, С. І. Система ейкозаноїдів у хворих із хронічним легеним серцем [Текст] / С. І. Лещенко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 145.
7. Недогода, С. В. Неалкогольная жировая болезнь печени [Текст] / С. В. Недогода, Т. Н. Санина, Д. А. Почепцов // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. — 2009. — № 3 (31). — С. 3–11.
8. Павлеєв, Н. Р. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / Н. Р. Павлеєв, В. И. Карандашов, В. А. Жомов [и др.] // Клин. медицина. — 2002. — Т. 80 (6). — С. 25–28.
9. Степанов, Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний [Текст] / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3 (29). — С. 4–7.
10. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма — современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2010. — № 2. — С. 18–20.
11. Філіппов, Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні [Текст] / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірда // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. — Дніпропетровськ, 2006. — № 37. — С. 3–9.
12. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (231). — С. 26–27.
13. Freedman, S. D. Association of Cystic Fibrosis with Abnormalities in Fatty Acid Metabolism [Text] / S. D. Freedman, P. G. Blanco, M. M. Zaman [et al.] // New Engl. J. of Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 560–569.
14. Bellentani, S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease [Text] / S. Bellentani, M. Marino // Hepatology. — 2009. — Vol. 8 (1). — P. 4–8.
15. Boulet, L. P. Asthma-related comorbidities [Text] / L. P. Boulet, M. E. Boulay // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol. 5 (3). — P. 377–393.
16. Knisely, N. H. Intravascular erythrocyte aggregation (blood sludge) [Text] / N. H. Knisely // Physiology. — 1965. — Vol. 3 (2). — P. 2249–2292.
17. Murdoch, J. R. Chronic inflammation and asthma [Text] / J. R. Murdoch, C. M. Lloyd // Mutat. Res. — 2010. — Vol. 690. — P. 24–39.

**СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ,
СОЧЕТАННОЙ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ***Ю. Ю. Чумак*

Резюме. В статье рассматривается состояние микроциркуляции у пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) и БА, сочетанной с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Было отмечено, что микрососудистые изменения характеризуются нарушениями всех звеньев микроциркуляторного русла, наиболее выраженными за счет сосудистого компонента у пациентов с сочетанием БА и НАСГ. У больных с обострением БА, сочетанной с НАСГ, по сравнению с пациентами с обострением БА без такого сочетания, отмечается повышение содержания тромбоксана B_2 (TxB_2) в сыворотке крови в 3 раза, наряду с увеличением его секреции с мочой. Спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с БА в сочетании с НАСГ является повышенной при сравнении с аналогичными показателями у больных БА без НАСГ. Корреляционные связи между содержанием TxB_2 и значениями степени дезагрегации у исследованных с БА и НАСГ были более прочными негативными, чем при БА без НАСГ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, неалкогольный стеатогепатит, микроциркуляция.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2014, № 1

Ю. Ю. Чумак

аспирант кафедры внутренней медицины
с основами пульмонологии,

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»,

50-летия Обороны Луганска, г. Луганск, 91045.

Тел./факс: +380-50-723-61-61,

+380-642-77-04-24,

e-mail: yul4a02@mail.ru

**MICROCIRCULATION IN PATIENTS
WITH BRONCHIAL ASTHMA, COMBINED
WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS***Y. Y. Chumak*

Abstract. This article discusses the state of the microcirculation in patients with acute exacerbation of bronchial asthma (BA) and BA combined with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It was noted that microvascular changes characterized by disturbances of all parts of the microvasculature, the most expressive due to the vascular component in patients with a combination of BA and NASH. In patients with acute exacerbation of asthma, combined with NASH, compared with patients with acute exacerbation of asthma without such a combination is marked elevation of thromboxane B_2 (TxB_2) in serum 3-fold, along with its increased urine secretion. Spontaneous and ADP-induced platelet aggregation in patients with BA in conjunction with NASH revealed elevated when compared with those in patients with asthma without NASH. Correlation between the content and values TxB_2 degree of disaggregation in BA and studied with NASH were stronger negative than in asthma without NASH.

Key words: asthma, non-alcoholic steatohepatitis, microcirculation.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 1

Y. Y. Chumak

Postgraduate student of the Department of Internal Medicine and
Pulmonology,

SI «Lugansk state medical university»,

50 let Oborony Luganska avenue, Lugansk, 91045, Ukraine.

Tel./ Fax: +380-642-53-20-36,

+380-642-77-04-24,

+380-50-723-61-61

e-mail: yul4a02@mail.ru