

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Чумак Юлия Юрьевна

аспирант, ассистент кафедры внутренней медицины с основами пульмонологии Луганского государственного медицинского университета,

Украина, г. Луганск

E-mail: yul4a02@mail.ru

CONDITION MICROCIRCULATORY CHANNEL IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, ASSOCIATED WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Yuliya Chumak

graduate student, assistant of department of Internal medicine with the basics of Pulmonology Lugansk State Medical University, Ukraine, Lugansk

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить состояние микроциркуляторного русла, содержание тромбоксана A_2 у больных бронхиальной астмой, сочетанной с неалкогольным стеатогепатитом.

Метод. Исследовано 46 больных с обострением бронхиальной астмы. Содержание тромбоксана A_2 определялось методом иммуноферментного анализа.

Результат. Содержание тромбоксана A_2 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с неалкогольным стеатогепатитом, превышало показатели нормы в 23,8 раза.

Вывод. У пациентов отмечалось значительное увеличение содержания тромбоксана A_2 по сравнению с больными без коморбидной патологии.

ABSTRACT

Background. Often combination of asthma and non-alcoholic steatohepatitis, which leads to a weighting of the underlying disease and earlier appearance of complications.

Methods. Investigated 46 patients with acute of asthma content thromboxane A_2 was determined using enzyme immunoassay.

Result. Contents of thromboxane A₂ in the serum of patients with asthma combined with non-alcoholic steatohepatitis exceeded the indicators of standards in 23,8 times.

Conclusion. In patients was a significant increase in thromboxane A₂ compared with patients without comorbid of pathology.

Ключевые слова: бронхиальная астма; неалкогольный стеатогепатит; микроциркуляция; тромбоксан A₂.

Keywords: bronchial asthma; non-alcoholic steatohepatitis; microcirculation; thromboxane A₂.

Введение. Значительная распространенность бронхиальной астмы (БА), необходимость ее длительного базисного лечения [10, с. 18], ухудшение состояния окружающей среды, частое применение ксенобиотиков в быту и т. д. обуславливают распространение сочетания заболевания с болезнями органов пищеварения [9, с. 4], в частности, с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [1, с. 3; 7, с. 3; 13, с. 4; 14, с. 560]. Сочетание БА и НАСГ способствует утяжелению основного заболевания, более раннему формированию осложнений. Прогрессирование БА и НАСГ основывается на сочетании некоторых звеньев патогенеза обоих заболеваний [1, с. 3; 6, с. 40; 11, с. 3]. В периоде обострения БА системное воспаление, оксидативный стресс ухудшают микроциркуляторные процессы, которые формируются за счет ухудшения эластичности и реформированности эритроцитов и образование их сладжа в капиллярах и усиливаются за счет повышения способности тромбоцитов к агрегации за счет сокращения времени агрегации, замедления процесса дезагрегации [3, с. 72; 4, с. 603; 6, с. 40; 13, с. 4]. Изменения реологических свойств крови в сторону развития синдрома гиперкоагуляции приводят к закупорке капилляров. За функциональными нарушениями микроциркуляции идут органические, что способствует развитию осложнений [5, с. 29; 8, с. 25]. У больных с хроническими бронхообструктивными заболеваниями значения

агрегации эритроцитов усиливаются при формировании хронического легочного сердца [2, с. 31; 12, с. 26]. Существенный вклад в повышение агрегационной способности тромбоцитов вносят эйкозаноиды — тромбоксаны, которые в большом количестве продуцируются в период обострения БА [4, с. 603; 6, с. 40; 15, с. 377]. Однако особенности состояния микроциркуляторного русла и факторы, которые их обуславливают, при сочетании БА и НАСГ остаются изученными недостаточно.

Цель работы — изучить состояние микроциркуляторного русла, содержание тромбоксана A_2 (TxA_2) у больных БА, коморбидной с НАСГ. Исследование выполнялось в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ Луганского государственного медицинского университета и является фрагментом научно-исследовательской работы "Клинико-патогенетические особенности сочетанных заболеваний внутренних органов, их коррекция и прогнозирования течения" (№ гос. Регистрации 0109U002725).

Материал и методы исследования. Исследовано 46 больных средним возрастом ($32,4 \pm 3,1$) лет с обострением БА среднетяжелого течения, проходивших лечение в аллергологическом отделении Луганской областной клинической больницы в течение 2010—2013 гг. Из них БА, сочетанная с НАСГ, диагностирована у 22 человек. Лечение обострения БА, сочетанной с НАСГ, осуществлялось согласно рекомендациям приказа МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г., и для лечения НАСГ учитывали рекомендации приказа МОЗ Украины № 271 от 2005 г. (сорбенты и эссенциальные фосфолипиды). Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в том же возрастном диапазоне. Содержание TxA_2 по стабильному метаболиту тромбоксана B_2 (TxB_2) в сыворотке крови и моче больных и лиц контрольной группы определялось методом иммуноферментного анализа с помощью реактива ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA). Исследование спонтанной и АДФ — индуцированной агрегационной способности тромбоцитов крови у данных больных осуществлялось на лазерном агрегометре НПФ БИОЛА 230-ЛА.

Состояние микроциркуляции изучалось методом бульбарной биомикроскопии конъюнктивы (ББК) с помощью щелевой лампы ЦЛ-2М (ЗОМЗ, РФ) с определением конъюнктивальный индексов (КИ): КИ₁ (сосудистые изменения), КИ₂ (внутрисосудистые изменения) и КИ₃ (периваскулярные изменения). Общий КИ — КИ_{общ} рассчитывался как сумма трех индексов (КИ₁ + КИ₂ + КИ₃). Внутрисосудистая агрегация форменных элементов крови определялась путем изучения наличия сладж-феномена N.H. Knisely. Статистическую обработку материалов осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием лицензионных программ "Microsoft Excel " и " Statistica ".

Результаты исследования и их обсуждение. Содержание ТхВ₂ в сыворотке крови пациентов с БА равен (1118,3 ± 102,8) пг/мл и превышает его значение у практически здоровых лиц в 7,7 раз (p < 0,001). У больных БА, сочетанной с НАСГ, концентрация ТхВ₂ составила (3454,0 ± 221,3) пг/мл, что было выше таковой у здоровых (145,3 ± 17,6 пг/мл) в 23,8 раза (p < 0,001) и у пациентов без НАСГ — в 3 раза (p < 0,01). Концентрация ТхВ₂ в моче у пациентов обеих групп в период обострения БА существенно не отличалась и составляла соответственно (343,2 ± 21,4) пг/мл и (305,9 ± 46,3) пг/мл при показателях у здоровых лиц (114,8 ± 10,5) пг/мл (таблица 1).

Таблица 1.

Концентрация ТхВ₂, пг/мл (M ± m)

Биологическая жидкость	Пациенты с БА (n=24)	Пациенты с БА, сочетанной с НАСГ (n=22)	Показатели здоровых лиц (n=32)
Сыворотка крови	1118,3±102,8*	3454,0±221,3*	145,3 ± 17,6
Моча	343,2±21,4	305,9 ± 46,3	114,8 ± 10,5

*Примечание: * P < 0,001 при сравнении с показателями здоровых лиц*

Показатель спонтанной агрегации (СРАсп) у пациентов с БА в начале лечения составил (1,1 ± 0,4) условн. ед., что было меньше такового у пациентов с БА и НАСГ (6,5 ± 2,1) условн. ед. и в 6 раз (p < 0,001) при таком у практически здоровых лиц (1,2 ± 0,6) условн. ед. Размер показателя АДФ —

индуцированной агрегации (CРАадф) равен $(48,9 \pm 5,5)$ условн. ед. и был меньше такового при БА, сочетанной с НАСГ $(75,3 \pm 5,8)$ условн. ед. в 1,5 раза ($p < 0,05$) при надлежащих значениях $(35,0 \pm 6,2)$ условн. ед. Максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации (СРМНсп) у пациентов с БА составлял $(0,27 \pm 0,04)$, был достоверно ниже аналогичного при БА в сочетании с НАСГ — $(1,8 \pm 0,6)$ ед/мин в среднем в 6,7 раза ($p < 0,001$) при референтной норме $(0,3 \pm 0,1)$ ед/мин. Уровень максимального наклона кривой среднего радиуса АДФ — индуцированной агрегации (СРМНадф) достигал у пациентов с БА $(12,9 \pm 2,5)$ ед/мин при норме $(14,3 \pm 1,5)$ ед/мин, но был ниже такового у больных с БА и НАСГ $(26,6 \pm 3,4)$ ед/мин в 2,0 раза ($P < 0,05$). Значение времени максимальной агрегации по кривой среднего радиуса (СРt) у пациентов с БА было равно $(72,8 \pm 6,3)$ с, что было меньше соответствующего при БА и НАСГ $(87,1 \pm 7,5)$ с в 1,2 раза у практически здоровых лиц $(67,8 \pm 3,6)$ с. Степень дезагрегации (СРДА) у пациентов с обострением БА была достоверно сниженной до $(32,8 \pm 2,4)$, но выше ее значения при БА, сочетанной с НАСГ $(26,8 \pm 2,7)$ % в 1,2 раза ($p < 0,05$) при надлежащих значениях $(38,4 \pm 2,3)$ %. Между показателями содержания ТхВ₂ и значениями СРДА у больных с сочетанием БА и НАСГ существовала средней силы корреляционная связь ($r = -0,645$, $p < 0,05$) и слабая — у лиц с БА - ($r = -0,411$, $p < 0,05$) (таблица 2).

У больных БА без НАСГ в период обострения при ББК наблюдалось сужение артериол и расширение венул, уменьшение количества функционирующих капилляров с образованием в ряде случаев аваскулярных зон, неравномерность калибра, извитость и полиморфизм микрососудов, замедление кровотока и сладж-синдром 1—2 степени в венулах и артериолах, образовывались периваскулярные отеки, что свидетельствовало о повышении проницаемости сосудистой стенки. КИ₁ превышал аналогичный показатель у здоровых лиц в 1,6 раза ($p < 0,05$), КИ₂ — в 2,9 раза ($p < 0,01$), что свидетельствовало о преобладании внутрисосудистых изменений. Все это приводило к увеличению КИ₃ до $(0,64 \pm 0,06)$. Итак, все конъюнктивные индексы у больных с обострением БА были повышенными, что влияло и на

увеличение КИобщ, превышающего референтную норму в 2,1 раза (таблица 3). Все это подчеркивало наличие микрореологических нарушений у больных [11, с. 3]. У пациентов с БА, сочетанной с НАСГ, показатели микрогемодинамики были более выраженными. КИ₁ был достоверно выше, чем у здоровых лиц в 1,7 раза и на 6,3 % — у больных БА без НАСГ. Наиболее выразительными были изменения КИ₂, который у пациентов с БА и НАСГ в 2,8 раза ($p < 0,01$) был больше референтной нормы и на 8,9 % превышал показатель КИ₂ у исследованных больных с БА. КИ₃ у лиц с БА и НАСГ на 17,2 % превышал КИ₃ у больных БА без НАСГ. Изменения всех КИ отражались на повышении КИобщ, который на 10,8 % был выше такового у больных БА без НАСГ.

Таблица 2.

Состояние агрегации тромбоцитов у обследованных больных (M ± m)

Показатели	Показатели здоровых лиц (n=32)	Пациенты с БА (n=24)	Пациенты с БА, сочетанной с НАСГ (n=22)
CPA _{сп} (условн.ед.)	1,2±0,6	1,1±0,4*	6,5±2,1*
CPA _{адф} (условн.ед.)	35,0±6,2	48,9±5,5*	75,3±5,8
CPMH _{сп} (условн.ед.)	0,3±0,1	0,27±0,04*	1,8±0,6*
CPMH _{адф} (условн.ед.)	14,3±1,5	12,9±2,5*	26,6±3,4
CP _t (с.)	67,8±3,6	72,8±6,3*	87,1±7,5
CPДА (условн.ед.)	38,4±2,3	32,8±2,4*	26,8±2,7

Примечание: 1 * — $P < 0,001$ при сравнении с показателями здоровых лиц;
2. — $P < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Таблица 3.

Состояние микроциркуляторных показателей у обследованных больных (M ± m)

Показатели	Показатели здоровых лиц (n=32)	Пациенты с БА (n=24)	Пациенты с БА, сочетанной с НАСГ (n=22)
КИ ₁	2,72 ± 0,21	4,26 ± 0,21*	4,53 ± 0,26*
КИ ₂	1,90 ± 0,13	4,92 ± 0,21*	5,36 ± 0,15*
КИ ₃	—	0,64 ± 0,06*	0,75 ± 0,08*
КИ _{общ}	4,62 ± 0,16	9,82 ± 0,43*	10,88 ± 0,52*

Примечание: 1. * — $P < 0,05$ при сравнении с показателями здоровых лиц;

2. $P < 0,05$ при сравнении показателей между группами

Так, у пациентов с сочетанием БА и НАСГ отмечалось значительно большее увеличение содержания TxB_2 , показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с больными БА без НАСГ. Микрососудистые изменения характеризовались нарушениями всех звеньев микроциркуляторного русла, наиболее выразительными за счет сосудистого компонента. Такие микрореологические нарушения могут способствовать формированию синдрома взаимного отягощения и потребности в большем объеме лечебного воздействия.

Выводы.

1. У больных с обострением БА, коморбидной с НАСГ, по сравнению с пациентами с обострением БА без такого сочетания отмечается повышение содержания TxB_2 в сыворотке крови в 3 раза наряду с увеличением его секреции с мочой.

2. Спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с БА в сочетании с НАСГ выявляется повышенной при сравнении с аналогичными показателями больных БА без НАСГ. Корреляционные связи между содержанием TxB_2 и значениями СРДА у пациентов с БА и НАСГ были более прочными негативными, чем при БА без НАСГ.

3. Микрососудистые изменения характеризуются нарушениями всех звеньев микроциркуляторного русла, наиболее выразительными за счет сосудистого компонента у пациентов с сочетанием БА и НАСГ. Дальнейшие исследования будут посвящены изучению влияния базисных средств лечения больных с сочетанием БА и НАСГ на изученные показатели.

Список литературы:

1. Буеверов А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии. — 2009. — № 1. — С. 3—9.

2. Гаврисюк В.К. Нарушения сердечно-сосудистой системы в больных бронхиальной астмой // Украинский пульмонологический журнал. — 2000. — № 2 (приложение). — С. 31—32.
3. Гончаренко Н.И. Особенности периферической микрогемодинамики у детей с бронхиальной астмой // Астма и аллергия: Материалы Астма-конгресса. — 2008. — № 1—2. — С. 75—76.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 603 с.
5. Коломоец М.Ю. Функциональные свойства эритроцитов у больных бронхиальной астмой // Украинский пульмонологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 29—30.
6. Лещенко С.И. Система эйкозаноидов у больных с хроническим легочным сердцем // Украинский пульмонологический журнал. — 2003. — № 2. — С. 40—42.
7. Недогада С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2009. — № 3 (31). — С. 3—11.
8. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями // Клин. медицина. — 2002. — Т. 80. — № 6. — С. 25—28.
9. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний // Современная гастроэнтерология. — 2006. — № 3 (29). — С. 4—7.
10. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма — современные возможности диагностики и пути достижения контроля // Здоровье Украины. — 2010. — № 2. — С. 18—20.
11. Филиппов Ю.А. Основные показатели гастроэнтерологической заболеваемости в Украине // Гастроэнтерология. — 2006. — № 37. — С. 3—9.

12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Здоровье Украины. — 2010. — № 2 (231). — С. 26—27.
13. Bellentani S. Epidemiology and natural history of non — alcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2009. — № 8 (1). — P. 4—8.
14. Blanco P.G Association of Cystic Fibrosis with Abnormalities in Fatty Acid Metabolism // The new England J. of med. — 2004. — Vol. 350. — P. 560—569.
15. Boulet L.P. Asthma — related comorbidities // Expert Rev. Respir. Med. — 2011. — Vol. 5. — № 3. — P. 377—393.
16. Murdoch JR. Chronic inflammation and asthma // Mutat. Res. — 2010. — Vol. 690. — P. 24—39.