

ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ МІКРОГЕМОДИНАМІКИ ТА ПРОЦЕСАМИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОСТЕОПОРОЗОМ

Гарник К.В.

Медичний інститут асоціації народної медицини України (Київ)

Гарник К.В. Оцінка взаємозв'язку між показниками мікрогемодинаміки та процесами ліпоперексидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 24-26.

Вивчено морфо-функціональні показники мікрогемодинаміки та активність ліпоперексидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з остеопорозом. Встановлено прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікрогемодинаміки за показником $KI_{\text{заг}}$ та рівнем ДК ($r=+0,744$) і між $KI_{\text{заг}}$ та рівнем МДА ($r=+0,786$), що свідчить про наявність взаємозалежності мікроциркуляторних та біохімічних порушень у обстежених хворих.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, патогенез, мікроциркуляція, ліпоперексидація.

Гарник К.В. Оценка взаимосвязи между показателями микрогемодинамики и процессами липоперексидации у больных с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 24-26.

Изучены морфо-функциональные показатели микрогемодинамики и активность липоперексидации у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом. Установлена прямая коррелятивная взаимосвязь между степенью количественных изменений микрогемодинамики по показателю $KI_{\text{общ}}$ и уровнем ДК ($r=+0,744$) и между $KI_{\text{общ}}$ и уровнем МДА в крови ($r=+0,786$), что свидетельствует о наличии взаимозависимости микроциркуляторных и биохимических нарушений у обследованных больных.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, патогенез, микроциркуляция, липоперексидация.

Granik K.V. Correlation of indexes of microhemocirculation with lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 3. – С. 24-26.

Morphological and functional indexes of microhaemodynamic and lipoperoxydation at patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis are trained. Direct correlative intercommunication is set between the degree of quantitative changes of microhaemocirculation (KI) and DK ($r=+0,744$) and between KI and the MDA ($r=+0,786$).

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, pathogenesis, microhemocirculation, lipoperoxydation.

Вступ. Проблема хронічних недуг печінки, в тому числі неалкогольного стеатогепатиту, є однією з найбільш важливих у сучасній гастроентерології [12]. Медичне й соціальне значення НАСГ визначається не тільки значним розповсюдженням, досить високим рівнем захворюваності, але й надзвичайно несприятливими наслідками – трансформацією в цирроз печінки [2,9]. Порушення мінерального обміну та системи кальцій-регулюючих гормонів часто супроводжують перебіг хронічних захворювань печінки та сприяють формуванню остеопорозу синдрому і остеопорозу (ОП) [8]. Поява у хворих на НАСГ клінічних ознак ОП та його ускладнень призводить до формування синдрому взаємного обтяження, суттєво знижуючи "якість" життя пацієнтів, погіршуючи клінічну симптоматику, ускладнюючи лікування і зменшуючи його ефективність [11]. Розвиток структурно-функціональних порушень кісткової тканини при НАСГ характеризується значною гетерогенністю, різним ступенем прогресування, що пов'язано з різним ступенем ураження печінки, її функціональною недостатністю, активністю патологічного процесу, тривалістю захворювання, а також впливом загальних остеопорозогенних факторів (вік, стать, менопауза і тривалість постменопаузи, куріння, наявність переломів у ближніх родичів тощо) [15,16].

Відомо, що при хронічних дифузних ураженнях печінки мікрогемодинамічні показники знаходяться в щільному взаємозв'язку з процесами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [7,13]. При цьому в наших попередніх роботах доведено патогенетичну значимість морфо-функціональних порушень з боку мік-

ро-циркуляторного русла (МЦР) при НАСГ, сполученому з ОП [4]. Тому вважаємо доцільним вивчити взаємозв'язок між станом мікрогемодинаміки та активністю ліпоперексидації у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, з метою подальшого корекції виявлених мікрогемодинамічних та біохімічних порушень та підвищення ефективності існуючих методів лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Медичного інституту асоціації народної медицини України (Київ) і являє собою фрагмент теми НДР „Клініко-патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з остеопорозом” (№ держреєстрації 0109U006468).

Метою роботи було вивчення кореляційних зв'язків між станом МЦР та активністю ліпоперексидації у хворих на НАСГ, поєднаним з ОП.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 42 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини [3]. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С – HbSAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HbS, анти-HbE на анти-HCV за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження.

Всім хворим призначали терапію гепатопротекторами (карсіл, силібор) без використання імунно-активних препаратів. Водночас хворі отримували

лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МЕ) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

В якості основного методу вивчення стану мікрогемодинаміки в обстежених хворих використовували фотоплітинну лампу ПЦА-2М для біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви (ББК) та проводили з використанням капіляроскопу М-60 А морфометрію капілярів нігтьового ложа [14]. Під час дослідження аналізували калібр та хід мікросудин, наявність судинних клубочків і аневризми, артеріоло-венулярний коефіцієнт (АВК), функціонування артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), швидкість і характер кровотоку в МЦР, число капілярів, що діють, та стан позасудинних зон, в тому числі паракапілярних. До того ж, при морфометрії капілярів нігтьового ложа (капіляроскопії) враховували форму капілярних петель, їх число в полі зору, характер кровотоку і видимість мікро судин, стан капіляроскопічного фону [5]. Для кількісного аналізу вираження морфологічних змін з боку МЦР розраховували індекси судинних (К₁), внутрішньосудинних (К₂), позасудинних (периваскулярних) (К₃) порушень, та загальний (інтегральний) кон'юнктивальний індекс (КІ заг.) за формулою: $KI_{\text{заг.}} = K1 + K2 + K3$ [10]. Водночас проводили біохімічне обстеження, яке включало вивчення концентрації продуктів ПОЛ у крові: кінцевого - малонового діальдегіду (МДА) [1] та проміжних - дієнових кон'югат (ДК) [3]. Дослідження проводили до початку лікування при вступі до стаціонару та після завершення лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [6].

Отримані результати та їхній аналіз. Клінічна картина НАСГ, сполученого з ОП, характеризувалась скаргами на загальну м'язову слабкість, незудження, підвищену фізичну стомлюваність. Переважна більшість пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках. Часто пацієнти скаржились на посилення болю під час фізичного навантаження, зміни погоди. Одночасно у обстежених хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

Аналіз одержаних даних показав, що у переважної більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, до початку лікування виявлені суттєві порушення з боку МЦР, ступінь вираженості і тривалість збереження яких залежали від тяжкості перебігу захворювання. Порушення з боку мікрогемодинаміки виражалися у вигляді звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів (АВА), зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту (АВК) до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах у вигляді гранулярно-зернистого кровотоку; наявності периваскулярного набряку.

При аналізі кількісних показників мікрогемодинаміки відмічено вірогідне підвищення відносно норми всіх вивчених КІ (табл.1).

Таблиця 1. Показники МЦР у хворих на НАСГ, сполучений з ОП (М ± m)

КІ	Норма	Обстежені хворі	P
KI _{заг.}	3,5 ± 0,2	12,8 ± 0,35***	<0,001
KI ₁	2,2 ± 0,14	7,7 ± 0,2***	<0,001
KI ₂	1,2 ± 0,18	3,5 ± 0,11**	<0,01
KI ₃	0,1 ± 0,01	1,6 ± 0,06***	<0,001

Примітка: в табл. 1 вірогідність різниці відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

Так, індекс КІ₁ був підвищений в середньому в 3,5 рази по відношенню до норми (P<0,001) та склав 7,7 ± 0,2; КІ₂ – в 2,8 рази (P<0,01), дорівнюючи 3,5 ± 0,11, КІ₃ – 16 разів (1,6 ± 0,06; P<0,001). Нарешті КІ_{заг.}, що відображає ступінь кількісних змін мікроциркуляції, досяг 12,8 ± 0,35 та був в 3,65 рази (P<0,001) вище показника норми (рис.1).

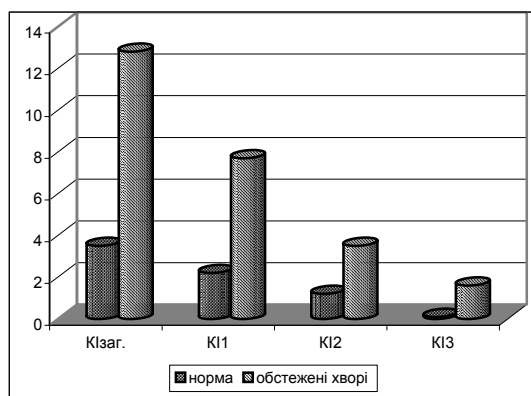


Рисунок 1. Кон'юнктивальні індекси у обстежених хворих.

Отже, у пацієнтів зі сполученою патологією у вигляді НАСГ, поєднаного з ОП, виявлені порушення з боку кількісних показників МЦР.

При вивченні показників ПОЛ у обстежених хворих було встановлено наявність виражених зсувів проаналізованих біохімічних тестів, які характеризувалися підвищенням вмісту продуктів ПОЛ - проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) у сироватці крові (табл.2).

Таблиця 2. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП (М ± m).

Показники	Норма	Обстежені хворі	P
МДА (мкмоль/л)	3,5 ± 0,1	7,3 ± 0,21***	<0,001
ДК (мкмоль/л)	9,25 ± 0,2	18,1 ± 0,3***	<0,01

Дійсно, як видно з таблиці, вміст МДА у сироватці крові склав в середньому (7,3 ± 0,21) мкмоль/л, що було в 2,1 рази вище відповідного показника норми (3,5 ± 0,1 мкмоль/л; P<0,001), вміст ДК у сироватці крові склав в даний період обстеження (18,1 ± 0,3) мкмоль/л, тобто в 1,96 рази вище норми (9,25 ± 0,2 мкмоль/л; P<0,001).

Проведення математичного аналізу дозволило встановити прямий корелятивний взаємозв'язок між ступенем кількісних змін мікроциркуляції за показником КІ_{заг.} та рівнем ДК ($r = +0,744$) і між КІ_{заг.} та рівнем МДА ($r = +0,786$), що дозволяє вважати наявність взаємообумовленості та взаємозалежності мікроциркуляторних та біохімічних порушень між собою в патогенезі розвитку НАСГ, сполученого з ОП.

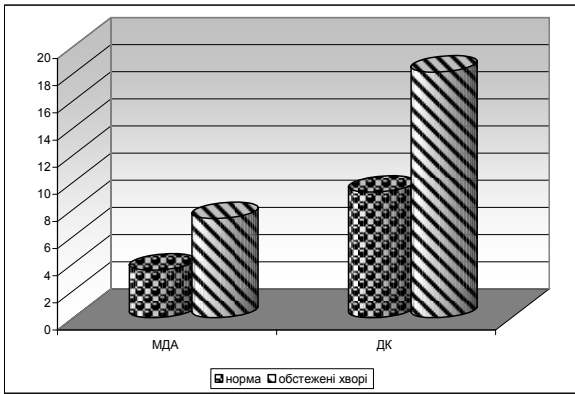


Рис.2. Показники ліпопероксидації у обстежених хворих.

Таким чином, вважаємо доцільним в подальших роботах вивчити можливість включення до комплексної терапії пацієнтів з цією коморбідною патологією препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями та водночас позитивно впливають на стан мікрогемодинаміки.

Висновки:

1. До початку проведення лікування переважна більшість хворих на НАСГ, сполучених з ОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнти відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміни погоди (метеозалежність). Часто у цих хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.
2. У хворих на НАСГ, сполучених з ОП, у фазі загострення патологічного процесу у печінці виявлені чітко виражені морфологічні порушення з боку МЦР у вигляді спазму артеріол, звивистості і нерівномірності калібру венул і капілярів, зменшення числа функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, появи в ряді випадків сітчастої структури судин, що є ознакою функціонуючих артеріоло-венулярних анастомозів, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 - 1:5; уповільнення, а у ряді випадків і ретроградного кровотоку; сладж-синдрому І-ІІ ступеня у венулах і капілярах.
3. Проведення загальноприйнятої терапії у хворих на НАСГ, сполучених з ОП, сприяло позитивній динаміці кон'юнктивальних індексів, але не забезпечувало їх нормалізації. У обстежених пацієнтів при морфометрії капілярів також зберігалися зсуви показників мікрогемодинаміки, в тому числі залишалися блідість і каламутність фону, зменшення числа функціонуючих петель у полі зору (5-6 петель на 1 мм) і зниження їх видимості, поліморфність капілярів і звивистість одиничних петель, розширення венозної бранші і звуження артеріальної, уповільнення і зернистість кровотоку.
4. До початку проведення лікування у хворих на НАСГ, сполучених з ОП, відмічалася підвищення у сироватці крові вмісту продуктів ліпопероксидації – кінцевого (МДА) та проміжних (ДК), що можна вважати патогенетично значимим для прогресування патологічного процесу у печінці при супутньому остеопорозі.
5. Проведення математичного аналізу дозволило встановити прямий корелятивний взаємозв'язок між

ступенем кількісних змін мікроциркуляції за показником $KI_{заг.}$ та рівнем ДК ($r=+0,744$) і між $KI_{заг.}$ та рівнем МДА ($r=+0,786$), що дозволяє вважати наявність взаємообумовленості та взаємозалежності мікроциркуляторних та біохімічних порушень між собою в патогенезі розвитку НАСГ, сполученого з ОП.

6. Вважаємо доцільним в подальших роботах вивчити можливість включення до комплексної терапії пацієнтів з цією коморбідною патологією препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями та водночас позитивно впливають на стан мікрогемодинаміки.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И.Андреев, Л.А.Кожемьякин // Лабораторное дело. – 1988. - № 11. – С. 41-43.
2. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О.Богомолов, Т.В.Павлова // Фарматека. – 2003. - № 10. – С. 31-39.
3. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
4. Гарник К.В. Стан мікрогемодинамічного русла у хворих з неалкогольним стеатогепатитом, поєднаним з остеопорозом // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С.33-35.
5. Крылова Н.В. Микроциркуляторное русло человека: атлас – пособие / Н.В.Крылова, Т.М.Соболева. – М.: Изд-во УДН, 1985. – 63 с.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. – Киев:Моррион, 2000. – 320 с.
7. Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регуляции и нарушений / Г.И.Мчедlishvili. – Л.: Наука, 1989. – 295 с.
8. Пасиешвили Л.М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л.М.Пасиешвили, А.Н.Бобро // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 4 (42). – С. 12-18.
9. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // РМЖ.- 2005. –Т. 7, № 2. – С. 61–65.
10. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодинамики / Селезнев С.А., Назаренко Т.И., Зайцев В.С. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
11. Сухарський Т.В., Шмалько В.В., Крицький І.О. Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюванні печінки // Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 2. – С. 8-10.
12. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петручак // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.
13. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. Т. 1. / В.М.Фролов, Б.П.Романюк, А.М. Петруня. – Луганск: Изд-во ЛГМУ, 1994. – 194 с.
14. Чернух А. М. Микроциркуляция / Чернух А.М., Александров П.Н., О. В.Алексеев. – М.: Медицина, 1984. – 432 с.
15. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J.Sanchez, J.Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. – 2006. - № 21(3). – P. 273-278.
16. Van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L.Van Daele, H.A.Pols // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2000. – V. 144(10). – P. 462-467.

Надійшла 11.04.2009 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін