

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 — тромбокساني, 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

реактиву ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA). Дослідження спонтанної та АДФ-індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів крові хворих здійснювалося на лазерному агрегометрі НПФ БИОЛА 230-ЛА. Стан мікроциркуляції вивчали методом бульбарної біомікроскопії кон'юнктиви (ББК) за допомогою щільної лампи ЩЛ-2М (ЗОМЗ, РФ) з визначенням кон'юнктивальних індексів (КІ): КІ<sub>1</sub> (судинні зміни), КІ<sub>2</sub> (внутрішньосудинні зміни) та КІ<sub>3</sub> (периваскулярні зміни). Загальний КІ (КІ<sub>зар</sub>) розраховувався як сума трьох індексів (КІ + КІ<sub>2</sub> + КІ<sub>3</sub>). 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 ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові пацієнтів із загостренням БА дорівнював (1118,3 ± 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 ТхВ<sub>2</sub> становила (3454,0 ± 221,3) пг/мл, що було вище за показник у здорових осіб – (145,3 ± 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 ТхВ<sub>2</sub> у сечі пацієнтів обох груп у період загострення БА суттєво не відрізнялася і дорівнювала відповідно (343,2 ± 21,4) пг/мл та (305,9 ± 46,3) пг/мл при значеннях у здорових осіб (114,8 ± 10,5) пг/мл.

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

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

Між показниками вмісту ТхВ<sub>2</sub> 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

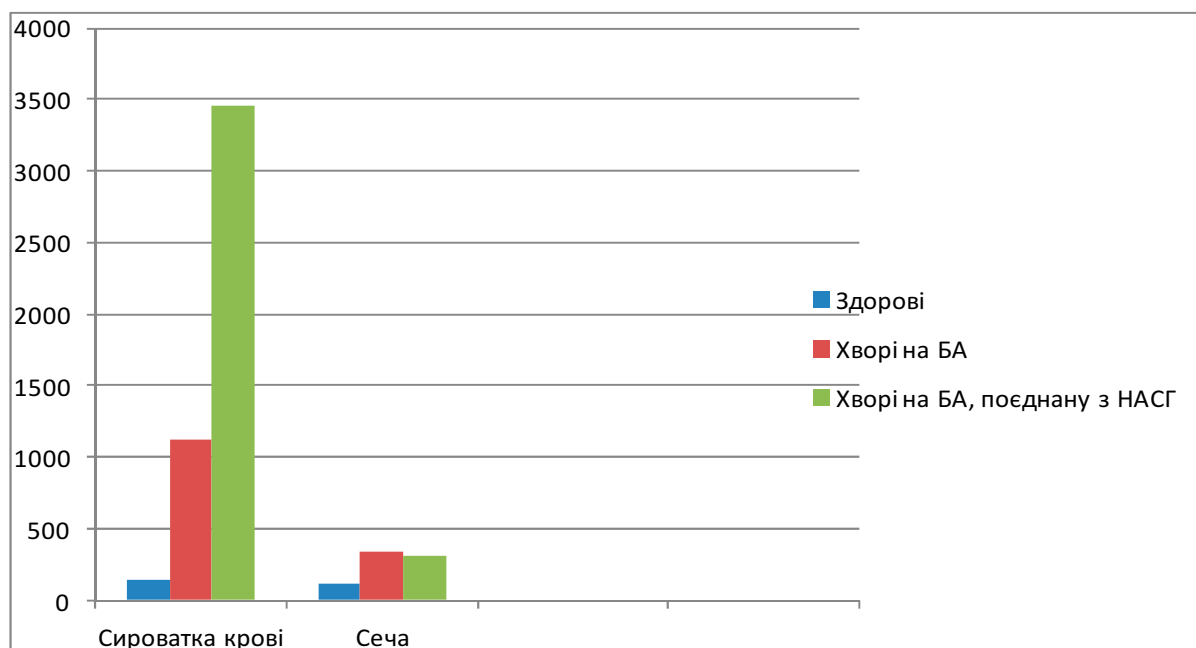


Рисунок. Вміст ТхВ<sub>2</sub> у сироватці крові та сечі досліджених пацієнтів

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 свідчили 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  $KI_{заг}$ , який перевищував референтну норму у 2,1 разу ( $p < 0,01$ ) (таблиця). Усе це підкреслювало наявність мікрореологічних порушень у хворих [11].

| Досліджені показники | Показник у здорових осіб | Хворі на БА (n=24) | Хворі на БА, поєднану з НАСГ (n=22) |
|----------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| $KI_1$               | $2,72 \pm 0,21$          | $4,26 \pm 0,21^*$  | $4,53 \pm 0,26^*$                   |
| $KI_2$               | $1,90 \pm 0,13$          | $4,92 \pm 0,21^*$  | $5,36 \pm 0,15^{*\dagger}$          |
| $KI_3$               | –                        | $0,64 \pm 0,06^*$  | $0,75 \pm 0,08^*$                   |
| $KI_{заг}$           | $4,62 \pm 0,16$          | $9,82 \pm 0,43^*$  | $10,88 \pm 0,52^{*\dagger}$         |

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  $KI_{заг}$ , 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, поєднаною 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. Коломоєць, М. Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М. Ю. Коломоєць, 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