

М.Ю. Коломоєць
О.С. Хухліна
О.С. Восвідка

Буковинська державна
медична академія, Чернівці

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ ТА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: хронічний гепатит, хронічний некаменевий холецистит, цукровий діабет, гемостаз, еритроцит, мікроциркуляція.

Резюме. При дослідженні показників системи гемостазу та мікроциркуляції у 40 хворих на хронічний гепатит та у 32 хворих на хронічний некаменевий холецистит, в тому числі з супутнім цукровим діабетом II типу, встановлено активацію другої та третьої фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові через пригнічення ферментативного та Хагеман-залежного фібринолізу, а також компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, що є більш вираженим при цукровому діабеті. Дисбаланс змін параметрів гемостазу збільшується внаслідок інтенсифікації лізису високомолекулярних білків, а також розладів в'язкоеластичних властивостей еритроцитів, які максимально виражені у хворих на цукровий діабет.

ВСТУП

Нормальне функціонування органів і систем організму забезпечується складною взаємодією багатьох чинників, але насамперед функціонуванням нервової та ендокринної систем. Важливу роль відіграє також стан системи мікроциркуляції та гемостазу, основним завданням якої є забезпечення плинності крові в судинному руслі (Балуда В.П., 1995). До системи входять реакції первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу, коагуляційні та антикоагулянтні реакції, а також реакції фібринолізу. Останнім часом активно вивчається роль мікроциркуляторних розладів і змін структурно-функціональних властивостей еритроцитів у механізмах регуляції згортання крові та патогенезі хронічних захворювань гепатобіліарної системи (Коломоєць М.Ю. та співавт., 1998). Першочерговим завданням цього напрямку є дослідження здатності до деформації, плинності еритроцитів та їх взаємодія зі стінками мікросудин. Участь еритроцитів у зортанні крові зумовлена ще й тим, що їх плазматична мембрана адсорбує плазмові фактори згортання крові та фібринолізу: VII, IX, XI, XII, АС-глобулін, фібриноген. Більшість цих сполук, створюючи «плазматичну атмосферу» еритроцитів, сприяє формуванню «червоного хвоста тромбу». Шляхом абсорбції на своїй поверхні тромбопластину еритроцити запобігають утворенню внутрішньосудинних згустків крові. Еритроцити транспортують природні антикоагулянти, плазміноген і урокіназу, водночас виконують роль буферної системи крові щодо адсорбції та транспортування біологічно активних речовин, зокрема інсуліну, у зв'язаній з мембраною чи внутрішньоклітинно

кон'югованій формі (Коломоєць М.Ю. та співавт., 1998; Бондарь Т.П., Козинец Г.И., 2002).

Одним із найбільш важливих органів, які беруть участь у регуляції та функціонуванні системи гемостазу, є печінка, оскільки в ній синтезується більшість факторів згортання крові. Портально-печінковий судинний басейн є природнім резервуаром інгібітора активатора плазміногену крові (Мишалов В.Г. і соавт., 2002). Високу антиактиваторну активність крові портальної та печінкових вен пов'язують з еуглобуліновою фракцією плазми крові. Разом із тим, що печінка здатна синтезувати плазміноген, з жовчі виділений активатор плазміногену — білокіназа (bilokinase). Крім того, тучними клітинами печінки синтезується значна кількість гепарину (Мишалов В.Г. і соавт., 2002). Хронічні запальні захворювання печінки можуть супроводжуватися розладами гемостазу як у вигляді тромбоутворення, так і геморагічними ускладненнями внаслідок гіпокоагуляції при прогресуючій печінковоклітинній недостатності.

Порушення вуглеводного обміну є одним із факторів ризику прогресування хронічних запальних захворювань печінки та хронічного холециститу (ХХ) (Каленська О.В., 2001). Згідно із сучасними уявленнями, в основі патогенезу цукрового діабету (ЦД) лежить абсолютний або відносний дефіцит інсуліну (Тронько М.Д. та співавт., 2002). Водночас, у хворих на ЦД встановлені значні розлади регуляції судинного та еритроцитарного гемостазу, що призводить до порушення процесів мікроциркуляції та забезпечення тканин киснем (Микаелян Н.П. і соавт., 1991; Бондарь Т.П., Козинец Г.И., 2002). У доступній літературі ми не знайшли відомостей про

дослідження стану системи гемостазу та мікроциркуляції у хворих на хронічний гепатит (ХГ) та ХХ із супровідним ЦД, що мало б за мету встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань і розробити шляхи корекції виявлених порушень.

Метою нашого дослідження було вивчення показників згортальної та протизгортальної активності крові, фібринолізу, протеолізу та деяких гемореологічних параметрів у хворих на ХГ та ХХ (некаменевий) в поєднанні з ЦД II типу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 40 хворих на ХГ токсичної етіології помірного ступеня активності, серед яких у 20 виявлено субкомпенсований ЦД II типу, та 32 пацієнти на ХХ у фазі загострення, серед яких 16 — хворі на субкомпенсований ЦД II типу. До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб. Хворі були розподілені на 4 групи порівняння: 1-ша група — хворі на ХГ без ЦД, 2-га група — хворі на ХГ із ЦД, 3-тя група — хворі на ХХ без ЦД, 4-та група — хворі на ХХ із ЦД. Діагноз встановлювали на основі анамнезу, клінічних, лабораторних даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D, результатів ультразвукового дослідження, фракційного дуоденального зондування дослідженням дуоденального вмісту та посівом на наявність мікрофлори. Толерантність до глюкози визначали за допомогою глюкозотолерантного тесту. Для оцінки вуглеводного обміну досліджували глікемічний профіль із обчисленням середньої амплітуди коливань глікемії впродовж доби, вміст кетонів у сечі. Стан системи гемостазу вивчали за допомогою розгорнутої гемостазиограми: коагуляційний гемостаз (друга фаза згортання — протромбіновий час (ПТЧ), третя фаза — вміст фібриногену); антизгортальний потенціал крові (тромбіновий час (ТЧ), активність антитромбіну III — АТ III); фібринолітичний потенціал крові (активність Хагеманзалежного фібринолізу, сумарна (СФА), ферментативна (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) крові); посткоагуляційна фаза (кількісне визначення активності XIII фактора — фібринази). Також визначали інтенсивність лізису азоказеїну, азоальбуміну та азоколу в крові. У дослідженні використовували реактиви фірми Simko Ltd. Гемореологічні розлади оцінювали за здатністю еритроцитів до деформації (за методом С. Tappert та W. Lux (1981) у модифікації З.Д. Федорової та М.О. Котовщикової (1989) з визначенням відповідного індексу — ІДЕ), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (за методом О.Ф. Пирогової та В.Д. Джорджикія (1963) у модифікації З.Д. Федорової та М.О. Котовщикової (1989)). Статистичну обробку результатів досліджень проводили з допомогою програми BIO-STAT з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами глюкозотолерантного тесту, у хворих на ХГ та ХХ без ЦД виявлено підви-

щений вміст глюкози в крові через 30 хв після глюкозного навантаження ($p < 0,05$). Через 120 хв середній показник вмісту глюкози в плазмі крові хворих на ХГ перевищував такий до навантаження на 10,7% ($p < 0,05$), а у хворих на ХХ — на 10,3%, що вірогідно вище від показника у практично здорових осіб ($p < 0,05$). Порушення толерантності до глюкози виявлено в 11 хворих на ХГ (55%), 7 хворих на ХХ (43%) та 2 практично здорових осіб (15%) ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження другої фази коагуляційного гемостазу засвідчив, що ПТЧ був вірогідно знижений у пацієнтів 1–4-ї груп порівняно з контролем ($p < 0,05$), однак різниця між показниками різних груп була відсутня ($p > 0,05$). Дослідження третьої фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові свідчить, що у хворих 1–4-ї груп цей показник вірогідно перевищував такий у контрольній ($p < 0,05$), однак між групами не відрізнявся ($p > 0,05$).

При аналізі антикоагуляційного потенціалу крові встановлено зменшення ТЧ в усіх хворих ($p < 0,05$), однак у пацієнтів 2-ї та 4-ї груп показник був вірогідно нижчим від такого у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп ($p < 0,05$). Активність антитромбіну III у хворих 1-ї групи була нижчою за таку в контрольній групі на 19,3% ($p < 0,05$), 2-ї — на 27,5% ($p < 0,05$) з наявністю вірогідної різниці між групами. У 3-й та 4-й групах зазначений показник теж був нижчим від контролю ($p < 0,05$), однак різниці між групами не відзначено. Показник СФА плазми крові у хворих всіх груп достовірно не відрізнявся від такого у контрольній ($p > 0,05$). У хворих 1-ї групи інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зростала, про що свідчить підвищення показника НФА порівняно з таким у контрольній групі на 32,7% ($p < 0,05$). У хворих 2-ї групи процес неферментативного фібринолізу був максимально інтенсивним, тому показник НФА перевищив такий у контрольній групі на 147,9% ($p < 0,05$). Аналогічне співвідношення зміни показників встановлено у 3-й та 4-й групах ($p < 0,05$). Показник ФФА у хворих 1-ї групи був вірогідно нижчим, ніж у контрольній — на 19,7% ($p < 0,05$), в той час як у хворих 2-ї групи зареєстровано максимальне пригнічення процесів фібринолізу: показник ФФА нижчий на 37,3% від такого у контрольній групі ($p < 0,05$). У пацієнтів з ХХ показник ФФА не відрізнявся від такого у контрольній групі ($p > 0,05$), однак у хворих на ХХ із ЦД він був нижчим, ніж у практично здорових осіб, на 11,4% ($p < 0,05$). Водночас, відзначено вірогідне зниження активності Хагеманзалежного фібринолізу: в 1-й групі — в 2,7 разу ($p < 0,05$), в 2-й — в 3,2 разу ($p < 0,05$), в 3-й — в 1,7 разу ($p < 0,05$), в 4-й — в 2,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною. Подібним чином змінювалась активність фібринстабілізуючого фактора ($p < 0,05$) порівняно з таким у контрольній групі, вірогідна різниця показників становила $p < 0,05$, що свідчило про порушення посткоагуляційної фази згортання крові. У всіх хворих на ХГ було виявлено підвищення

інтенсивності лізису високомолекулярних білків. На фоні ЦД, поєднаного з ХГ, лізис азоальбуміну зростав на 57,3% ($p < 0,05$), з ХХ — на 35,7% ($p < 0,05$), у хворих без ЦД — лише на 32,5 та 18,9% відповідно ($p < 0,05$), при цьому була виявлена різниця між показниками груп. Відзначено різноспрямовані зміни колагенолітичної активності плазми крові: у хворих 1-ї та 3-ї груп лізис азоколу зростав відносно контрольної на 43,2 та 23,5% відповідно ($p < 0,05$), тоді як у хворих з ЦД — знижувався на 27,5% (2-га група) та 15,4% (4-та група) ($p < 0,05$). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену у крові хворих на ХГ з ЦД виявилася на 70,7%, а у хворих на ХХ із ЦД — на 38,9% меншою, ніж у пацієнтів без супутнього ЦД. Це єдиний показник, щодо якого була виявлена настільки значна різниця.

Ймовірною причиною встановлених гемокоагуляційних порушень при ураженні гепатоцитів є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які зумовлюють вивільнення біологічно активних речовин, цитокінів, активацію калікреїн-кінінової системи, утворення плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній портальній системі з низькою швидкістю кровотоку. Наслідком значної активації гемокоагуляції на фоні пригнічення фібринолітичної активності плазми крові є місцеве згортання крові у дрібних судинах печінки. Основне призначення Хагеманзалежного фібринолізу полягає в «очищенні» циркуляторного русла від фібринових згустків, що утворюються за цих умов (Братчик А.М., 1993).

Ми виявили зниження швидкості Хагеманзалежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі зумовлює поглиблення гіпоксії органа, утворення активних форм кисню та вільних радикалів з подальшим ушкодженням клітинних мембран і «замикання кола» патогенезу прогресування ХГ. Порушення структури ліпідного бішару мембран еритроцитів внаслідок посилення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів призводить до зміни їх реологічних властивостей. Зокрема, в обстежених хворих спостерігалось вірогідне зменшення ІДЕ, що супроводжувалось зниженням стійкості еритроцитарних мембран до пероксидних впливів, причому в 1-й групі показник відрізнявся від такого у контрольній на 21% ($p < 0,05$), в 2-й групі — на 37,5% ($p < 0,05$), в 3-й групі — на 9,7% ($p < 0,05$), в 4-й групі — на 17,5% ($p < 0,05$). Поряд із цим, у 2-й та 4-й групах зареєстровано підвищення показника ВВЕС порівняно з контрольною на 17% ($p < 0,05$) та 11,7% ($p < 0,05$), в той час, як у хворих 1-ї групи — лише на 8% ($p < 0,05$). У пацієнтів 3-ї групи показник не відрізнявся від такого у контрольній ($p > 0,05$). Розлади реологічних властивостей еритроцитів виникають внаслідок підвищення жорсткості їх мембран, що,

в свою чергу, зумовлює порушення процесів мікроциркуляції. Насичення еритроцитів глюкозою за умов гіперглікемії призводить до зменшення ділянки експоненційного збільшення динамічної жорсткості мембран клітин у міру наростання осмолярності середовища (Бондарь Т.П., Козинец Г.И., 2002). Останній факт частково пояснює зміни в'язкоеластичних властивостей еритроцитів за умов ригідизувального впливу гіперглікемії, гіперосмолярності та лактатацидозу у хворих на ЦД, про що свідчать наші дослідження. Дисбаланс гемостазіологічних параметрів при ХГ та ХХ збільшується в умовах гіперглікемії, що можна пояснити, з одного боку, посиленням руйнуванням ригідних еритроцитів і вивільненням із них АДФ і факторів гемокоагуляції (тромбопластичного фактора еритроцитів, антигепаринового, тромбіноподібного, фібринстабілізуючого факторів та фібриногену), мікроемболізацією ригідними еритроцитами дрібних капілярів, а з іншого — зменшенням кількості активних інсулінових рецепторів на мембрані еритроцитів, що здатні до фосфорилування, та зниженням інсуліндепонування функції останніх. Ці ж зміни, можливо, лежать в основі периферичної інсулінрезистентності тканин.

ВИСНОВКИ

Частка осіб з порушеною толерантністю до глюкози у групах хворих на хронічний токсичний гепатит і хронічний некаменевий холецистит більша порівняно із середніми показниками у популяції. При ХГ та ХХ у стадії загострення спостерігається активація другої та третьої фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яка виникає через гальмування ферментативного та Хагеманзалежного фібринолізу, а також компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, які є більш вираженими при супутньому ЦД. Дисбаланс змін параметрів гемостазу у хворих на ХГ та ХХ збільшується внаслідок інтенсифікації лізису високомолекулярних білків, а також порушення в'язкоеластичних властивостей еритроцитів (зниження здатності до деформації та збільшення ВВЕС), які максимально виражені при ЦД. Колагенолітична активність плазми крові при ХГ та ХХ при супутньому ЦД вірогідно знижена, в той час як у хворих на ХГ та ХХ без порушення вуглеводного обміну вірогідно зростає.

Перспектива подальших наукових досліджень у цьому напрямку полягає у розробці ймовірних способів корекції виявлених порушень за допомогою препаратів антиоксидантної, цитопротекторної дії, які б реабілітували еритроцитарну ланку гемостазу, а також засобів, які врівноважують коагуляційний та антикоагулянтний потенціал крові, посилюють ферментативний фібриноліз і знижують ступінь інсулінрезистентності у хворих на ЦД II типу із супутньою гепатобілярною патологією.

ЛІТЕРАТУРА

Балуца В.П. (1995) Физиология системы гемостаза. Медицина, Москва, 293 с.

Бондарь Т.П., Козинец Г.И. (2002) Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа II. Клини. лаб. диагностика, 12: 22–34.

Братчик А.М. (1993) Классические проблемы фибринолиза. Здоров'я, Киев, 435 с.

Каленська О.В. (2001) Деякі аспекти патогенезу та нові підходи до класифікацій холециститів. Галицький лік. вісн., 8(2): 123–125.

Коломоець М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І., Чурсіна Т.Я. (1998) Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції. Чернівці, 240 с.

Микаелян Н.П., Максина А.Г., Князев Ю.А. (1991) Состояние мембран эритроцитов при сахарном диабете. Лаб. дело, 9: 41–44.

Мишалов В.Г., Терехов С.Н., Заря И.Д. (2002) Коррекция нарушений гемокоагуляции при осложненных формах острого холецистита. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 2: 40–45.

Троцько М.Д., Ефімов А.С., Карабун П.М. (2002) Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на цукровий діабет II типу. Метод. рекомендації МОЗ України. Київ, 24 с.

Tannert C., Lux W. (1981) Spreading of red blood cell suspensions on paper as a simple test of cell deformability. Acta Biol. Med. Ger., 40(6): 739–742.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

М.Ю. Коломеец, О.С. Хухлина, О.С. Воевидка

Резюме. При исследовании показателей системы гемостаза и микроциркуляции у 40 больных с хроническим гепатитом и 32 больных с хроническим бескаменным холециститом, в том числе с сопутствующим сахарным диабетом II типа, установлены активация второй и третьей фаз коагуляционного гемостаза, снижение антикоагулянтного потенциала крови, угнетение фибринолитической активности плазмы крови посредством угнетения фермен-

тативного и Хагеманзависимого фибринолиза, а также компенсаторное повышение активности неферментативного фибринолиза, более выраженных при сахарном диабете. Дисбаланс изменений параметров гемостаза увеличивается вследствие интенсификации лизиса высокомолекулярных белков, а также нарушений вязкоэластических свойств эритроцитов, максимально выраженных у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: хронический гепатит, хронический бескаменный холецистит, сахарный диабет, гемостаз, эритроцит, микроциркуляция.

STATE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND CHRONIC CHOLECYSTITIS ACCOMPANIED BY DIABETES MELLITUS

M. Yu. Kolomojets, O.S. Khukhlina, O.S. Voyevidka

Summary. Parameters of hemostasis and microcirculation systems were studied in 40 patients with chronic hepatitis and 32 patients with chronic acalculous cholecystitis, including those with accompanying type 2 diabetes mellitus. Activation of 2 and 3 phases of coagulation hemostasis, reduction of anticoagulant potential, oppression of fibrinolytic activity of plasma (by means of suppression of enzymatic and Hageman-dependent fibrinolysis), as well as compensatory increase of non-enzymatic fibrinolysis were revealed. These changes were more pronounced in patients with diabetes mellitus. Imbalance of hemostasis parameters changes increases because of intensified lysis of high-molecular weight proteins as well as disturbances of viscoelastic parameters of erythrocytes, which were most evident in patients with diabetes mellitus.

Key words: chronic hepatitis, chronic acalculous cholecystitis, diabetes mellitus, hemostasis, erythrocyte, microcirculation.

Адреса для листування:

Коломоець Михайло Юрійович
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2
Буковинська державна медична академія, кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Оценка эффективности различных методов лечения больных эпилепсией: кетогенная диета
Thiele E.A. (2003) Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. Epilepsia, 44 (Suppl. 7): 26–29.

ЦЕЛЬ. Оценить доказательств эффективности кетогенной диеты, применяемой при эпилепсии. **МЕТОДЫ.** Обзор данных, опубликованных за последние 80 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Согласно результатам ряда проспективных и ретроспективных исследований кетогенная диета является высокоэф-

фективным методом лечения при эпилепсии, особенно у детей. Однако публикаций результатов исследований по оценке эффективности кетогенной диеты, методологическое качество которых соответствовало бы I классу, не выявлено. **ВЫВОДЫ.** Кетогенная диета является эффективным методом лечения эпилепсии, особенно у детей. Проведение исследований I класса позволило бы лучше определить роль этого метода лечения как у детей, так и у взрослых.