

finding with the given pathology at the first and second stages and their planned health improvement reduce the terms of treatment, decrease the number of postoperative complications, improve the functional results of an operation, restore the working capacity of patients.

Key words: renal hydronephrotic transformation, mass health examination, rehabilitation, working ability.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2003. – Vol. 7, №3. – P.87-90.

Надійшла до редакції 22.05.2003 року

УДК 616.36-002.3-02:616-008.811.1:616-005.1-08

О.С. Хухліна

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю. Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Перебіг хронічного гепатиту супроводжується активацією 2 та 3 фаз коагуляційного гемостазу, зниженням антикоагулянтного потенціалу крові, пригніченням фібринолітичної активності плазми крові за рахунок гальмування ферментативного та Хагеман-залежного фібринолізу, а також компенсаторним підвищенням активності неферментативного фібринолізу, які є більш вираженими за порушеної толерантності до глюкози. Дисбаланс змін параметрів гемостазу зростає завдяки інтенсифікації лізису високомолекулярних білків, а також зниженню в'язко-пружних властивостей еритроцитів, які максимально виражені при порушеннях вуглеводного обміну.

Ключові слова: хронічний гепатит, толерантність до глюкози, гемостаз, еритроцит, мікроциркуляція.

Вступ. Система гемостазу є частиною загальної системи регуляції агрегатного стану крові, основним завданням якої є забезпечення плинності крові в судинному руслі [1]. До системи входять реакції первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу, коагуляційні та антикоагулянтні реакції, а також реакції фібринолізу. Збалансоване функціонування цих механізмів знаходиться під контролем внутрішніх та зовнішніх систем регуляції гемостазу. При патології з боку останніх можливий розвиток дисбалансу у взаємодії цілісної системи і виникнення небажаних ускладнень [3]. Останнім часом активно вивчається роль мікроциркуляторних розладів та змін структурно-функціональних властивостей еритроцитів у механізмах регуляції згортання крові та патогенезі хронічних захворювань печінки [6]. Першочерговим завданням цього напрямку є дослідження здатності до деформації, плинності червонокривців та їх відношення до стінок мікросудин. У розладах реологічних властивостей крові, що спостерігаються при порушеннях регіонарного кровообігу, еритроцитам належить провідна роль, оскільки вони становлять 45% від об'єму цієї полідисперсної системи і суттєво впливають на біофізичні властивості крові (зміни здатності до деформації та агрегації) [4]. Участь червонокривців у зсіданні крові зумовлена ще і тим, що на їх плазматичній мембрані адсорбуються багато плазмових факторів згортання крові та фібринолізу: АС глобулін, фібриноген, VII, IX, XI, XII фактори. Більшість цих сполук, створюючи „плазматичну атмосферу” еритроцитів, сприяють формуванню „червоного хвоста тромба”. Шляхом абсорбції на своїй поверхні тромбопластину еритроцити запобігають утворенню внутрішньосудинних згустків крові. Червонокривці транспортують природні антикоагулянти, плазміноген і урокіназу. Водночас еритроцити виконують роль буферної системи крові щодо адсорбції та транспортування біоло-

гічно активних речовин, зокрема інсуліну, у зв'язаній з мембраною або кон'югованій внутрішньоклітинно формі [4].

Одним із найбільш значимих органів, які беруть участь у регуляції та функціонуванні системи гемостазу, є печінка, оскільки в ній синтезується більшість факторів згортання крові. Водночас печінка забезпечує детоксикацію ендотоксинів, здатних впливати на систему регуляції агрегатного стану крові. Портально-печінковий судинний басейн є природним резервуаром інгібітору активатора плазміногена крові [7]. Високу антиактиваторну активність крові портальної та печінкових вен пов'язують з еуглобуліновою фракцією плазми крові. Поряд із тим, що печінка здатна синтезувати плазміноген, з жовчі виділений активатор плазміногена – білокіназа [7]. Описаний механізм регуляції фібринолізу, згідно з яким кров, при проходженні через печінку, набуває специфічного фібринолітичного потенціалу. Він характеризується низькою активністю ферментативного фібринолізу внаслідок збагачення крові інгібіторами специфічних ферментів і антиплазміном та високою активністю неферментативного фібринолізу завдяки утворенню в печінці комплексів гепарину з фібриногеном та плазміногеном. Потрапляючи в системний кровообіг, зазначені інгібітори та комплекси беруть участь у регуляції фібринолітичної активності крові в організмі цілому [2]. Крім того, у печінці виявлено досить велику кількість гепарину, секретованого опасистими клітинами [7]. Хронічні запальні ураження печінки (ХЗУП) можуть супроводжуватися розладами гемостазу як у вигляді тромбоутворення, так і геморагічними ускладненнями внаслідок гіпокоагуляції при прогресуючій печінковоклітинній недостатності [7].

Порушення вуглеводного обміну є одним із факторів ризику прогресування ХЗУП [6]. Згідно із сучасними уявленнями, в основі патогенезу порушення толерантності до глюкози (ТГ) лежить абсолютний або відносний дефіцит інсуліну [8]. Інсулінорезистентність досить часто супроводжує перебіг ХЗУП, зокрема хронічного гепатиту (ХГ). Водночас у хворих на цукровий діабет встановлені суттєві розлади регуляції судинного, коагуляційного, антикоагуляційного гемостазу та фібринолітичної активності плазми крові, що призводить до порушення процесів мікроциркуляції та кисневого забезпечення тканин. У доступній літературі ми не знайшли відомостей про дослідження стану системи гемостазу та мікроциркуляції у хворих на ХГ із порушенням толерантності до глюкози. Вивчення різних ланок системи згортання крові та гемореологічних показників у хворих на ХЗУП з порушеннями вуглеводного обміну має за мету встановити ймовірні механізми прогресування цих захворювань і розробити шляхи корекції виявлених порушень.

Мета дослідження. Вивчити показники згортальної та протизгортальної активності крові, фібринолізу, протеолізу та деяких гемореологічних параметрів у хворих на хронічний гепатит залежно від стану толерантності до глюкози.

Матеріал і методи. Обстежено 50 хворих на хронічний гепатит токсичної етіології помірного ступеня активності та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Стан толерантності до глюкози вивчали за допомогою орального глюкозотолерантного тесту. Стан системи гемостазу вивчався за допомогою розгорнутої гемостазиограми: коагуляційний гемостаз (2-га фаза згортання-протромбіновий індекс (ПТІ), 3-тя фаза – вміст фібриногену); антизгортальний потенціал крові (тромбіновий час (ТЧ), активність антитромбіну III (АТІІІ)); фібринолітичний потенціал крові (активність Хагеман-залежного фібринолізу, сумарна (СФА), ферментативна (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) крові); посткоагуляційна фаза (кількісне визначення активності XIII фактора згортання крові (фібриназу)), а також вмісту азоказеїну, азоальбуміну та азоколу в крові проводилося за допомогою реактивів фірми „Simko Ltd”. Гемореологічні розлади оцінювали за здатністю еритроцитів до деформації (ІДЕ) (за Tannert, Lux у модифікації З.Д. Федорової, М.О.Котовшикової), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (за О.Ф.Пироговою, В.Д.Джорджикія в модифікації З.Д. Федорової, М.О.Котовшикової).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася за програмою “BIOSTAT” за допомогою критерію вірогідності Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з результатами глюкозотолерантного тесту, у хворих на ХГ вивлене надмірне підвищення вмісту глюкози у крові через 30 хв після глюкозного навантаження ($p < 0,05$). Через 120 хв середній вміст глюкози в плазмі крові хворих на ХГ перевищував показник до навантаження на 10,7% ($p < 0,05$), що на 4,8% вище від показника у контролі ($p < 0,05$). Порушення толерантності до глюкози встановлено у 28 хворих на ХГ (56%) та 2 ПЗО (15%). Дисперсійний аналіз показав вірогідну різницю динаміки змін глікемії після навантаження, що дозволило розподілити хворих на 2 групи: I група – хворі на ХГ з порушеною толерантністю до глюкози, II група – хворі на ХГ з нормальною толерантністю до глюкози.

Аналіз результатів дослідження 2-ї фази коагуляційного гемостазу показав, що показник ПТІ був вірогідно знижений у хворих обох груп спостереження ($p < 0,05$), однак міжгрупова різниця була відсутня. Дослідження 3-ї фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові свідчить, що у всіх обстежених хворих цей показник вірогідно перевищував контрольні ($p < 0,05$), однак не відрізнявся при порівнянні в міжгруповому аспекті.

При аналізі антикоагуляційного потенціалу крові встановлено збільшення тромбінового часу в обох групах спостереження ($p < 0,05$), однак у хворих I групи показник був вірогідно меншим від показника в II групі порівняння ($p < 0,05$). Активність антитромбіну III у хворих II групи була меншою за контроль на 21,5% ($p < 0,05$) та на 27,5% ($p < 0,05$) – у хворих I групи.

Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що СФА плазми крові у хворих обох груп вірогідно не відрізнялася від контрольних ($p > 0,05$). У хворих II групи інтенсивність неензиматичного лізису фібрину зростала, про що свідчить збільшення показника НФА у порівнянні з групою ПЗО на 32,7% ($p < 0,05$), однак у хворих I групи неферментативний фібриноліз набув максимальної інтенсивності і перевищив контрольні показники на 147,9% ($p < 0,05$). Показник ФФА у хворих II групи були вірогідно нижчими за контрольні на 11,7% ($p < 0,05$), в той час як у хворих I групи зареєстровано максимальне пригнічення процесів фібринолізу: показник ФФА нижчий на 37,3% від контролю ($p < 0,05$). Водночас мало місце вірогідне зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу: в II групі – у 2,7 раза ($p < 0,05$), у I групі – у 3,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Подібним чином змінювалась активність фібринстабілізуючого фактора ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО, з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$), що свідчило про порушення посткоагуляційної фази згортання крові.

У всіх хворих на ХГ встановлено підвищення інтенсивності лізису високомолекулярних білків, але на фоні ПТГ лізис азоальбуміну зростає на 57,3% ($p < 0,05$), а в осіб із нормальною толерантністю – лише на 32,5% ($p < 0,05$), причому була виявлена міжгрупова різниця. Привертала увагу різноспрямовані зміни колагенолітичної активності плазми крові: у хворих на ХГ II групи лізис азоколу зростає відносно контролю на 43,2%, тоді як в осіб з ПТГ – зменшувався на 27,5% ($p < 0,05$). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену в крові хворих на ХГ з ПТГ виявилася на 70,7% меншою, ніж у пацієнтів з нормальною реакцією на глюкозне навантаження. Це єдиний показник, для якого була встановлена настільки висока міжгрупова різниця.

Імовірною причиною встановлених гемокоагуляційних порушень за ураження гепатоцитів є накопичення в системному кровообігу токсичних субстанцій, які сприяють вивільненню біологічно – активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню плазміну та тромбіну з подальшим порушенням рівноваги між ними, розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у розширеній порталній системі з низькою швидкістю кровоплину [5]. Наслідком значної активації гемокоагуляції на фоні пригнічення фібринолітичної активності плазми крові є місцеве згортання крові в дрібних судинах печінки. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в „очищенні” циркуляторного русла від фібринових згустків, що утворюються за цих умов [2]. У наших дослідженнях виявлено зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є імовірною причиною компенсаторної активації СФА та НФА. Сповільнення кровообігу в печінці за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органа, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів з наступним ушкодженням клітинних мембран і замиканню порочного 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 II групі показник відрізнявся від контролю на 21% ($p < 0,05$), а в I групі – на 37,5% ($p < 0,05$). Поряд із цим у I групі було зареєстровано підвищення показника ВВЕС у порівнянні з контролем на 17% ($p < 0,05$), в той час як у хворих II групи лише на 8% ($p < 0,05$). Встановлені розлади реологічних властивостей еритроцитів виникають внаслідок підвищення жорсткості їх мембран, що, у свою чергу, зумовлює виникнення порушення процесів мікроциркуляції. Морфологічні зміни мембран червонокривців впливають на швидкість транспорту глюкози в клітину. Від обміну головного енергоутворювального субстрату – глюкози зале-

жить сталість внутрішнього середовища еритроцита, енергозабезпечення різноманітних метаболічних процесів, його функціональна активність. Позбавлений енергії структурно змінений еритроцит не здатний підтримувати градієнт натрію та калію, перешкоджати накопиченню кальцію в мембрані, метгемоглобіну та окисненого глутатіону, втрачає здатність до деформації, нарешті, зазнає осмотичного лізису [4]. З іншого боку доведено, що насичення еритроцитів глюкозою за умов гіперглікемії призводить до зміщення ділянки експоненційного збільшення динамічної жорсткості мембран клітин у міру наростання осмолярності середовища [4]. Останній факт частково пояснює зміни в'язко-пружних властивостей еритроцитів за умов ригідизуючого впливу гіперглікемії, гіперосмолярності та лактатацидозу у хворих на цукровий діабет 1, як свідчать наші дослідження, за порушеної толерантності до глюкози. Дисбаланс гемостазіологічних параметрів за ХГ збільшується в умовах прандіальної гіперглікемії, що можна пояснити, з одного боку, підсиленням руйнуванням ригідних еритроцитів і вивільненням із них АДФ і факторів гемокоагуляції (тромбопластичного фактора еритроцитів, антигепаринового, тромбіноподібного, фібринстабілізуючого факторів та фібриногену), мікроемболізацією ригідними червонокривцями дрібних капілярів [4], а з іншого – зменшенням кількості активних, що здатні до фосфорилування, інсулінових рецепторів на мембрані еритроцитів та зниженням інсуліндепонууючої функції останніх [6]. Ці ж зміни, можливо, лежать в основі периферичної інсулінорезистентності тканин.

Висновки. 1. При хронічному гепатиті спостерігається активація 2-га та 3-тя фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яка виникає за рахунок гальмування ферментативного та Хагеман-залежного фібринолізу, а також компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, які є більш вираженими за порушеної толерантності до глюкози.

2. Дисбаланс змін параметрів гемостазу у хворих на хронічний гепатит зростає завдяки інтенсифікації лізису високомолекулярних білків, а також зниженню в'язко-пружних властивостей еритроцитів (зниження здатності до деформації та підвищення в'язкості еритроцитарної суспензії), які максимально виражені при порушеннях вуглеводного обміну.

3. Колагенолітична активність плазми крові у хворих на ХГ за порушеної толерантності до глюкози є вірогідно зниженою, в той час як за ХГ без порушення вуглеводного обміну вірогідно зростає.

Перспективи подальших досліджень. Перспектива подальших наукових досліджень даного напрямку полягає у розробці ймовірних способів корекції виявлених порушень шляхом застосування препаратів антиоксидантної, цитопротекторної дії, які б реабілітували еритроцитарну ланку гемостазу, засобів, які врівноважують коагуляційний та антикоагулянтний потенціал крові, підсилюють ферментативний фібриноліз і знижують ступінь інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит з порушеною толерантністю до глюкози.

Література. 1. *Балуда В.П.* Физиология системы гемостаза.– М.: Медицина, 1995.– 293с. 2. *Братчик А.М.* Классические проблемы фибринолиза.– К.:Здоров'я, 1993.– 433с. 3. *Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О.* Практична гемостазіологія.– К.:Здоров'я, 1994.– 256с. 4. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / *М.Ю. Коломоєць, М.В. Шатлівський, Г.І. Мардар, Т.Я. Чурсіна.* – Чернівці, 1998.– 240с. 5. *Кручинский Н.Г., Савельев В.А., Теляков А.И.* Изменения гемостазиологического равновесия в динамике сеанса гемосорбции // Эфферентная терапия.– 2002.– Т.8, №1.– С.36–40. 6. *Масляк В.А.* Инсулиндепонирующая функция эритроцитов при хроническом активном гепатите: Автореф. дис...канд. мед. наук.– Львов, 1986.– 20с. 7. *Мишалов В.Г., Терехов С.Н., Заря И.Д.* Коррекция нарушений гемокоагуляции при осложненных формах острого холецистита // Біль, знеболювання й інтенсивна терапія.– 2002.– №2(19).– С.40–45. 8. *Тронько М.Д., Сфімов А.С., Карабуш П.М.* Класифікація, діагностика, критерії компенсації цукрового діабету. Концепція регуляції прандіальної глюкози у хворих на цукровий діабет 2 типу.– Методичні рекомендації МОЗ України.– К., 2002.– 24с.

THE PECULIARITIES OF HEMOSTATIC SYSTEM INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS DEPENDING ON THE STATE OF TOLERANCE TO GLUCOSE

O.S. Khukhlina

Abstract. The course of chronic hepatitis is accompanied by the activation of phases 2 and 3 of coagulative hemostasis, a reduction of the anticoagulative blood potential, a suppression of

the fibrinolytic blood plasma activity at the expense of inhibiting enzymatic and Hageman-dependent fibrinolysis, as well as by means of a compensatory increase of nonenzymatic fibrinolysis which is more marked due to disturbed tolerance to glucose. Imbalance of hemostatic parameters changes increases due to an intensification of highmolecular protein lysis as well as a reduction of the erythrocytic viscous-springy characteristics which are most evident in case of carbohydrate metabolic disorders.

Key words: chronic hepatitis, tolerance to glucose, hemostasis, erythrocyte, microcirculation

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2003. - Vol. 7, №3. - P.90-94.

Надійшла до редакції 20.03.2003 року
