УДК 616.24-007.272:616.37-002]-036.1-005.1-08:612.398

О.С. Хухліна,

О.О. Урсул,

В.С. Смандич

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ІНТЕНСИВНІСТЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ПРОТЕОЛІЗУ ТА СТАН ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, нітрозитивний стрес, ендотоксикоз, протеоліз, фібриноліз.*

Резюме. *У результаті обстеження 30 хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного панкреатиту (ХП) встановлено роль ендотоксикозу та нітрозитивного стресу у механізмах їх взаємообтяження із накопиченням середньомолекулярних пептидів, нітритів/нітратів у системному кровообігу. Особливостями порушень протеїназо-інгібіторної системи у хворих на ХОЗЛ із ХП є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків та зниження колагенолітичної активності крові на тлі істотного дисбалансу активності плазмових інгібіторів протеїназ. Встановлене пригнічення активності чинників протизгортувальної системи та ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу вказує на формування в пацієнтів з ХОЗЛ із супровідним ХП гіперкоагуляційного синдрому.*

Вступ

За даними ВООЗ у світі зареєстровано понад 210 млн. пацієнтів, що страждають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), а, згідно зі звітом Глобальної Ініціативи з Хронічного Обструктивного Захворювання Легень (GOLD 2011), дана патологія займає четверте місце серед провідних причин смерті в світі [5, 1]. В Україні на захворювання бронхо-легеневої системи страждає понад 7,4 млн. дорослого населення, при цьому на долю ХОЗЛ припадає близько 1,2 млн. випадків [1, 2]. Досить часто ми спостерігаємо коморбідний перебіг ХОЗЛ та хронічного панкреатиту (ХП), що зумовлена наявністю ряду патогенетичних механізмів взаємообтяження [3, 6]. Можна припустити, що коморбідний перебіг ХОЗЛ та ХП може посилити клінічну симптоматику обох захворювань і призвести до частого рецидивування паталогічного процесу внаслідок зростання інтенсивності ендогенної інтоксикації, у т.ч. нітрозитивного стресу, змін інтенсивності протеолізу високо- та низькомолекулярних білків плазми крові та стану факторів гемокоагуляційної ланки гомеостазу.

Мета дослідження

Встановити особливості гемокоагуляційної та протеолітичної ланок гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за коморбідності з хронічним панкреатитом.

© О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич, 2015

Матеріал і методи

Обстежено 124 хворих, серед яких було 34 хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) з ізольованим перебігом (1-ша група), 30 хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) із супровідним ХП у фазі загострення (2-га група), 30 хворих на ХП з ізольованим перебігом (3-тя група). Середній вік хворих становив 43,4±5,27 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Для дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилася комп'ютерна спірографія на спірографі "Microlab-3300" ("Sensor - Medics", Нідерланди) у спокої з подальшим комп'ютерним аналізом отриманих результатів. Для вивчення зворотності бронхіальної прохідності використовували інгаляційні проби з бронхолітиками - β - адреноміметиком (сальбутамол) та холінолітиком (іпратропіуму бромід). Результати спірографічного обстеження оцінювали у вигляді відсоткового значення від належних величин.

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян, сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ) за А.А. Тогайбаєвим із співав. [4]. Інтенсивність нітрозитивного стресу вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Greeniз співав. [7]. Загальний коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час (ПТЧ)), сумарну фібринолітичну ак-

тивність плазми (СФА), потенційну активність плазміногену (ПАП), рівень фібриногену (Ф) в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), активність XIII фактора вивчали за допомогою наборів реактивів фірми "ДанишLtd" (м.Львів) за методиками Н. Тіца. [4]. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан ферментативного (ФФА) та неферментативного фібринолізу (НФА) у плазмі крові. Протеолітичну активність крові вивчали використовуючи інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоказеїну (ІЛАК) та азоколу (КЛА) з використанням реактивів фірми "ДанишLtd" (Львів). Статистична обробка матеріалу проводилась із використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Обговорення результатів дослідження

Спірографічні показники, що відображають функцію зовнішнього дихання (ФЗД) обстежених пацієнтів із ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) та супровідними ХП наведені на табл. Отримані дані дослідження швидкісних показників ФЗД відповідають стадії ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) : зниження ОФВ1 у межах 50-80% від належних показників. Водночас, прослідковується певна закономірність зниження ОФВ1. Зокрема, у пацієнтів із ХОЗЛ середній постбронходилятаційний (ПБД) показник ОФВ1 знаходився на рівні 75,3% від належної величини і відрізнявся від показника у ПЗО в 1,2 раз ($p<0,05$), у хворих із ХОЗЛ та ХП показник ПБД ОФВ1 вірогідно відрізнявся від попереднього та ПЗО (у 1,4 раз, $p<0,05$) і знаходився на рівні 66,3% від належних величин. Водночас, у хворих з ізольованим перебігом ХП показник ОФВ1 відрізнявся від ПЗО на 1,1% ($p<0,05$). Отже, можна зробити попередній висновок, що ХП також робить свій внесок у розвиток бронхообструктивного синдрому (БОС), а максимальні показники зниження ОФВ1 відносно належних величин спостерігаються в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХП.

Результати дослідження ЖЄЛ у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вказують на вірогідне зниження показника у пацієнтів 2-ї групи - відповідно на 1,2% ($p<0,05$), у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп показник лише мав тенденцію до зниження. Оскільки показник ЖЄЛ у цілому по групі змінювався у межах 80-90% - наявність у цих хворих рестриктивного (обмежувального) типу легеневої недостатності ми виключаємо, але вірогідне зниження ЖЄЛ у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ порівняння з середнім показ-

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання, інтенсивності фібринолізу, протеолізу та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХОЗЛ (група1), n=34	ХОЗЛ ізХП (група2), n=30	ХП, (група3) n=30
$ОФВ_1$ (до інгаляції с.), %	92,4±1,65	75,3±1,15*	66,3±1,31 */**	83,7±1,23 */**/***/#
ЖЄЛ, %	90,3±1,54	88,0±1,23	82,2±1,19 */**	85,2±1,62 **/***/#
$ОФВ_1$ (після інгаляції с.), %	95,2±1,23	84,4±1,12*	70,5±2,28 */**	86,9±1,23 */**/***/#
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41±0,018	3,02±0,012*	3,82±0,027 */**	3,96±0,015*/**/ ***/#
Лізис азоколу, Е440/мл×год	0,84±0,016	0,78±0,003 *	0,73±0,004 */**	0,99±0,003 */**/***/#
АТIII, %	95,50±2,01	79,82±2,132*	74,23±3,257*	69,63±3,267*
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,47±0,011*	1,48±0,007*	1,57±0,004 */**/***/#
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,26±0,003*	0,33±0,002 */**	0,29±0,001 */**/***/#
Нітрити/нітрати мкмоль/л	20,52±1,225	39,73±3,412*	43,32±2,361 *	29,72±1,418 */**/***/#

Примітка:

1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);

2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ ($p< 0,05$

3.*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ ізХП ($p<0,05$).

ником у ПЗО можемо пояснити явищем мальдігестії із симптомом метеоризму, внаслідок чого об'єктивно спостерігався симптом високого стояння купола діафрагми, а дослідження ФЗД вказує на обмеження респіраторної площі альвеол у базальних відділах легень.

Істотну роль у розвитку бронхіту відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких, крім респіраторного вибуху із генерацією АФК із подальшою інтенсифікацією оксидативного стресу, як показали наші попередні дані, є активація нітрозитивного стресу (НС), наростаюча метаболічна інтоксикація, а також лібрація протеїназ, активних у відношенні білкових субстратів. Свідченням активації НС при ХОЗЛ є зростання вмісту нітритів/нітратів у крові, що перевищило показник у ПЗО в 1,9 раз (p<0,05), однак за умов коморбідності з ХП даний показник зріс відповідно у 2-й групі - у 2,1 раз (p<0,05), залишаючись незначно підвищеним у 3-й групі хворих - у 1,4 раз (p<0,05). Таким чином, вища інтенсивність НС прослідковується завдяки ХОЗЛ.

Інтенсивність процесів плазмового протеолізу за умов запалення має тенденцію до зростання при різноманітній патології внутрішніх органів і контролюється низкою тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ (α2-макроглобулін, α1-інгібітор протеїназ, антитромбін III тощо). Дисбаланс цих систем може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран, коагуляційний гемостаз) та транспортні функції, що також є потужним ушкоджувальним фактором. Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що в усіх хворих на ХОЗЛ було встановлено підвищення інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (p<0,05), водночас у хворих 1-ї групи ІЛАА перевищувала показник у ПЗО в 1,3 раз, 2-ї та 3-ї груп - в 1,6 раз. Максимальні показники активації системного протеолізу були зареєстровані у хворих на ХОЗЛ із супровідними ХП, мінімальні у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ. Тобто, активація протеолітичної активності плазми внаслідок запального процесу в ПЗ є предиктором прогресування ХОЗЛ за даної коморбідності. Поряд із цим, у хворих на ХОЗЛ із ХП було встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу високомолекулярних білків (ІЛАК) (p1-3<0,05).

Привертали увагу зміни показника інтенсивності лізису азоколу: у хворих 3-ї групи показник зростав відносно ПЗО на 1,18% (p<0,05), а у 1-2-й групах знижувався - відповідно на 1,08%, 1,15% (p1-3<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену в крові хворих на ХП виявилася вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ та за умов комор- бідності ХОЗЛ з ХП. Знижена активність колагенолізу може сприяти прогресуванню пневмосклерозу у хворих на ХОЗЛ, а також - фіброзуванню ПЗ (підшлункової залози).

Активацію системного протеолізу в цілому у хворих на ХП на тлі ХОЗЛ підтверджують також зміни активності одного із факторів протеїнозоінгібіторної системи - АТ III, активність якого у хворих 3-ї групи була зниженою відносно норми на 27,1%, тобто мала мінімальне значення, у той час як у хворих 1-ї групи спостерігалося зниження активності АТIII на 16,4%, 2-ї групи - на 22,3% (табл.). Зниження інтенсивності колагенолізу у хворих 1-2 груп сприяє розвитку дифузного фіброзування легеневої тканини у відповідь на хронічне запалення. Водночас, незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу за умов зниження експресії його інгібіторів у хворих на ХОЗЛ із ХП призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран альвеолоцитів, ацинарного епітелію ПЗ та епітелію слизових оболонок бронхів, прискорення їх апоптозу та розвитку десквамації, атрофічних змін, метаплазії тощо. Вище зазначені фактори є активними індукторами як запалення, так і процесів формування пневмофіброзу та фіброзу ПЗ.

Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що СФА плазми крові у хворих усіх груп вірогідно нижча від контрольних показників: у 1-й групі - на 12,5%, 2-й групі - на 11,9%, 3-й групі - на 10,0% (p1-3<0,05) із наявністю вірогідної між групової різниці (p<0,05). Гальмування СФА відбувались за рахунок зниження ФФА (p1-3<0,05). Водночас, НФА у хворих усіх груп компенсаторно зростала, прощо свідчить збільшення показника НФА порівняні з групою ПЗО (p1-3<0,05). Водночас, мало місце вірогідне зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу: у 1-й групі - у 1,6 раза, у 2-й групі - в 1,7 раза, у 3 групі - у 1,4 раза (p1-3<0,05) у порівнянні з ПЗО з відсутністю вірогідної між групової різниці (p>0,05). Активність фібринстабілізувального фактора у хворих 1-ї групи знижувалась на 23,1%, у 2-й групі - на 27,7%, у 3-й групі - на 15,7% (p1-3<0,05), що свідчить про порушення посткоагуляційної фази згортання крові. У хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП було встановлено вірогідне зниження ПАП: у хворих 1-ї групи - на 23,9%, хворих 2-ї групи - на 40,0%, та 3-ї групи - на 35,0% відповідно (p1-3<0,05). Результати дослідження чинників протиз-

сідаючої та фібринолітичної систем вказують на формування у пацієнтів з ХОЗЛ із супровідними ХП гіперкоагуляційного синдрому. Наслідком значної активації гемокоагуляції на тлі пригнічення СФА є місцеве згортання крові в дрібних судинах легень. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в "очищенні" циркуляторного русла від фібринових загустків, що утворюються за цих умов. У наших дослідженнях виявлене зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в легенях за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів нітрогену із наступним ушкодженням клітинних мембран і замиканню "порочного" кола патогенезу прогресування ХОЗЛ та ХП.

Висновки

1.У патогенезі ХОЗЛ та ХП важливу роль відіграє нітрозитивний стрес із накопиченням нітритів/нітратів, середньомолекулярних пептидів у системному кровообігу, інтенсивність яких зростає за умов їх коморбідності.

2.Особливостями порушень протеїназо-інгібіторної системи у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків та зниження колагенолітичної активності крові на тлі істотного дисбалансу активності плазмових інгібіторів протеїназ.

3. Встановлене пригнічення активності чинників протизсідаючої системи та ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу вказує на формування в пацієнтів з ХОЗЛ із супровідним ХП гіперкоагуляційного синдрому.

Перспектива подальших досліджень.

Розробка ефективних схем фармакологічної корекції встановлених ланок патогенезу прогресування ХОЗЛ та ХП.

Література. 1. Перцева Т.А. Епидемиология и діагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т.А. Перцева // Укр. пульмонол. ж. - 2014. - №2. - с. 20. 2. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких - актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Укр. Пульмонол. ж. - 2011. - №2. - с. 6. 3.BarnesP.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. - 2009. - Vol. 33. - P. 1165-1185. 4.Cho Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res.- 2010.- Vol.2, №3.- P.183-187. 5.From the Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD / Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2011. Available from: http: // www. goldcopd.org. 6.Kersul A.L. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A.L. Kersul // Arch. Bronconeumo. - 2011. - Vol. 47. - P. 176-183. 7.Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol.- 2006.- Vol.533, №1-3.- P.222-239. 8.Wouters T. Systemic inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaezt // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2009. - Vol. 6. - P. 638-647.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНДОТОКСИКОЗА, ПРОТЕОЛИЗА И СОСТОЯНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОНОГО ЗВЕНА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А.С. Хухлина, О.А. Урсул, В.С. Смандич

Резюме. В результате обследования 30 больных с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП), установлена роль эндотоксикоза и нитрозитивного стреса в механизмах их взаимоотягощения с накоплением среднемолекулярных пептидов, нитритов / нитратов в системном кровообращения. Особенностями нарушений протеиназ-ингибиторной системы у больных ХОБЛ с ХП является увеличение интенсивности лизиса низко- и высокомолекулярных белков и снижение колагенолитической активности крови на фоне существенного дисбаланса активности плазменных ингибиторов протеиназ. Установлено подавление активности факторов протисвертывающей системы и ферментативного, Хагеман-зависимого фибринолиза указывает на формирование у пациентов с ХОБЛ с сопроводительным ХП гиперкоагуляционого синдрома.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, нитрозитивний стресс, ендотоксикоз, протеолиз, фибринолиз.

INTENSITY OF ENDOTOXICOSIS, PROTEOLYSIS AND CONDITION OF HOMEOSTASIS HEMOCOAGULATION CHAIN IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH COMORBID CHRONIC PANCREATITIS

O.S. Khukhlina, O.O. Ursul, V.S. Smandych

Abstract. Examination of 30 patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) resulted in the detection of the role of endotoxicosis and nitrose stress in the mechanisms of their intercomplication with accumulation of average molecular peptides, nitrites/nitrates in the systemic blood circulation. Characteristic disorders of the proteinase-inhibition system in patients with COPD and CPO are increased intensity of low and high molecular proteinolysis and reduction of the blood collagenolytic activity against considerable imbalance of proteinase plasma inhibitors activity. Inhibition of the anticoagulation system factors and enzymatic Hagemann-dependant fibrinolysis found are indicative of the formation hypercoagulation syndrome in patients with COPD and comorbid CP.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, nitrosative stress, endotoxicosis, proteolysis, fibrunolysis.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.178-181.

Надійшла до редакції 21.02.2015

Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко

© О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич, 2015