

УДК 616.12-008.64:616?005.1-08]-085

Волошин О.І., Бачук-Понич Н.В.

Особливості порушення системи гемостазу у хворих на хронічну серцеву недостатність та шляхи їх корекції

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. каф. – проф. О.І.Волошин)

Буковинського державного медичного університету

Резюме. Досліджено вплив настоянки арніки гірської та екстракту *Ginkgo biloba* на стан фібринолітичної та протеолітичної активності крові хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу. Застосування в комплексному лікуванні хворих екстракту *Ginkgo biloba* зменшує протеолітичну активність плазми крові без істотного впливу на фібриноліз, а настоянка арніки гірської суттєво впливає як на протеолітичну, так і на фібринолітичну активність плазми крові.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, фібриноліз, протеоліз, арніка гірська, *Ginkgo biloba*.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Значний рівень поширеності ішемічної хвороби серця (ІХС), ускладненої хронічною серцевою недостатністю (ХСН), особливо у людей працездатного віку, труднощі в лікуванні, високий рівень смертності зумовлюють актуальність поглибленого вивчення особливостей патогенезу захворювання, пошук нових лікарських засобів для підвищення ефективності лікування хворих. Відомо, що у патогенезі захворювання велику роль відіграють гемодинамічні та реологічні фактори, порушення регуляторної дії протеолітичної системи [5]. З нею пов'язані численні захисні функції організму, в тому числі фібриноліз, згортання крові та імунні реакції [2]. Важливу роль у прогресуванні ІХС мають реакції обмеженого протеолізу, які сприяють виникненню стресорної реакції організму та можуть призводити до зниження скоротливої здатності міокарда і розвитку синдрому серцевої недостатності. Вони відповідають за регуляцію судинного тонуусу і кров'яного тиску, лізис тромбів, утворення білкових гормонів, біологічно активних пептидів [1]. Можливість підвищення ефективності лікування хворих на ХСН багато в чому детерміновані ранньою діагностикою реологічних порушень в крові, застосуванням лікарських засобів з малою токсичністю, високою фармакотерапевтичною активністю, зумовленою поєднанням різноманітних біологічно активних складових [4]. Таким вимогам відповідають лікарські засоби рослинного походження.

Мета дослідження. Вивчити в порівняльному аспекті вплив курсової комплексної терапії із застосуванням настоянки арніки гірської та екстракту *Ginkgo biloba* на протеолітичну та фібринолітичну активність плазми крові хворих із ХСН ішемічного походження на стаціонарному етапі лікування.

Матеріал і методи дослідження

Остежено 78 хворих із ІХС, ускладненою ХСН І-ІІА стадії, ІІ-ІІІ ФК. Середній вік хворих становив 56,4±4,9 років. До контрольної групи увійшли 23 пацієнти, які отримували стандартне лікування (інгібітори ангіотензинперетворюючої системи, сечогінні, нітрати) [4]. Хворі основної групи були поділені на підгрупу А (30 осіб), які в якості ад'ювантного засобу до безрецептурного лікування отримували настоянку арніки гірської (НАГ) у дозі 30 крапель 3 рази на день після їди впродовж 14-16 днів, та підгрупу Б (25 осіб) – з додатковим призначенням екстракту *Ginkgo biloba* білобілу (виробник – фірма

KRKA, Словенія), в дозі 40мг тричі на добу в тому ж часовому режимі. Всі пацієнти були репрезентативні за віком, статтю та важкістю захворювання. Сумарну фібринолітичну активність плазми крові (СФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) визначали за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна). Протеолітичну активність плазми крові встановлювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) ("Simko Ltd", Україна) [7]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою „BioStat”.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз отриманих даних свідчить, що у хворих із ХСН ішемічного походження мала місце активація протеолітичної активності плазми крові, прямопропорційно важкості захворювання. Встановлено вірогідне зростання лізису низькомолекулярних білків: здорові 75,07±0,03, при ХСН ІІ ФК 79,48±0,53 (p<0,05), при ХСН ІІІ ФК 12,01±1,12 (p<0,05), мкг азоальбуміну/мл за год. Рівень деградації високомолекулярних білків зростає: здорові 3,73±0,02, при ХСН ІІ ФК 9,1±0,88 (p<0,05), при ХСН ІІІ ФК 10,43±0,94 (p<0,05), мкг азоказеїну/мл за год. Деградація колагену також мала тенденцію до зростання із збільшенням ФК ХСН, однак ці зміни були статистично невірогідні. Підвищення протеолітичної активності крові можливе за рахунок кількох механізмів: продуктів пероксидного окиснення ліпідів, посилення активності протеаз та зниження активності їх інгібіторів [5].

Встановлено також зміни фібринолітичної активності плазми крові (табл. 1). Привертає увагу той факт, що у пацієнтів із ХСН як ІІ ФК, так ІІІ ФК достовірно зменшувалися СФА (p<0,05), НФА (p<0,05), ФФА (p<0,05) без залежності від ФК серцевої недостатності. Такі зміни підтверджуються літературними даними [9], де ІХС розглядається як набута тромботична хвороба, а зниження ФФА сприяє відкладанню фібрину, внаслідок чого формується фіброз та утворюються мікротромби в атеросклеротично пошкоджених судинах.

Застосування в комплексному лікуванні хворих із ХСН НАГ та білобілу свідчать про їх добру клінічну переносимість та ефективність. Побічних ефектів, які б вимагали припинення призначення препаратів, не виявлено. У пацієнтів із ХСН ІІ ФК після курсу терапії із включенням НАГ спостерігали пригнічення протеолізу за азоальбуміном (до лікування 9,28±0,62 мл/год, після лікування 7,1±0,28 мл/год, p<0,05), азоказеїном (до лікування 9,14±0,91 мл/год, після 7,05±0,3 мл/год, p<0,05), та азоколом (до лікування 0,47±0,03 мл/год, після 0,39±0,02 мл/год, p<0,05). Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХСН ІІ ФК білобілу (підгрупа Б) також призводило до зниження протеолітичної активності плазми крові. Лізис азоальбуміну знизився з 9,47±0,65 до 7,14±0,28 мл/год (p<0,05), лізис азоказеїну – з 9,1±0,64 до 6,9±0,27 мл/год (p<0,05). Про-

Таблиця 1. Динаміка показників фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ХСН II–III ФК під впливом НАГ та ЕГБ (M±m, p, n)

Показники, мкг азофібрину/мл х год	Здорові, n=10	Динаміка лікування	Контрольна група, n=23		Підгрупа А, n=30		Підгрупа Б, n=25	
			ХСН ПФК	ХСН ШФК	ХСН ПФК	ХСН ШФК	ХСН ПФК	ХСН ШФК
СФА	1,33±0,03	до лікув.	1,06±0,09 p ₁ <0,05	0,98±0,1 p ₁ <0,05	1,08±0,09 p ₁ <0,05	0,97±0,08 p ₁ <0,05	1,07±0,07 p ₁ <0,05	0,96±0,07 p ₁ <0,05
		після лікув.	1,21±0,028 p ₂ <0,05	1,03±0,94	1,29±0,03 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	1,09±0,09	1,23±0,03 p ₂ <0,05	1,05±0,095
НФА	0,72±0,02	до лікув.	0,64±0,018 p ₁ <0,05	0,55±0,03 p ₁ <0,05	0,64±0,028 p ₁ <0,05	0,57±0,03 p ₁ <0,05	0,64±0,023 p ₁ <0,05	0,56±0,027 p ₁ <0,05
		після лікув.	0,7±0,03 p ₂ <0,05	0,59±0,05	0,72±0,022 p ₂ <0,05	0,66±0,02 p ₂ <0,05	0,71±0,026 p ₂ <0,05	0,58±0,053
ФФА	0,61±0,02	до лікув.	0,49±0,026 p ₁ <0,05	0,4±0,04 p ₁ <0,05	0,45±0,03 p ₁ <0,05	0,39±0,01 p ₁ <0,05	0,46±0,02 p ₁ <0,05	0,39±0,036 p ₁ <0,05
		після лікув.	0,51±0,02 p ₂ <0,05	0,42±0,03	0,58±0,023 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	0,43±0,015 p ₂ <0,05	0,51±0,015 p ₂ <0,05	0,41±0,037

Примітка: p₁ – вірогідність різниці показників у порівнянні із здоровими; p₂ – вірогідність різниці показників до і після лікування в одній групі; p₃ – вірогідність різниці показників після лікування між контрольною і основною групами

теолітичний розпад колагену достовірно не зменшувався (p₂>0,05). У контрольній групі зазначені показники знизились відповідно: з 9,48±0,53 до 8,01±0,34 мкг азоальбуміну/мл х год (p₂<0,05), з 9,1±0,88 до 8,0±0,33 мкг азоказеїну/мл х год (p₂<0,05), з 0,48±0,04 до 0,44±0,022 мкг азоколу/мл х год, (p₂>0,05). Слід відмітити, що показники після лікування у підгрупі А та в підгрупі Б вірогідно відрізнялися від аналогічних параметрів у контрольній групі (p₂<0,05). Подібні зміни виявлені і у хворих на ХСН III ФК, однак вони носили лише тенденційний характер, показники протеолітичної активності залишилися вищими за норму, що зумовлено, ймовірно, нетривалим курсом лікування та потребою продовжити прийом досліджуваних препаратів на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування.

Досліджувані препарати мали певні відмінності у впливі на показники фібринолітичної активності крові хворих із ХСН (табл. 1). У хворих на ХСН II ФК після лікування спостерігалось зростання СФА: у контрольній групі на 14,16% (p₂<0,05), у підгрупі А – на 18,3% (p₂<0,05), у підгрупі Б – на 14,9% (p₂<0,05). Більш суттєве покращення СФА відбулось у підгрупі А (p₃<0,05). Показник НФА після лікування збільшувався відповідно на 9,37% у групі контролю (p₂<0,05), на 10,92% у підгрупі А (p₂<0,05), на 10,89% у підгрупі Б (p₂<0,05) без вірогідної міжгрупової різниці. Ферментативний фібриноліз у контрольній групі зріс на 4,1% (p₂<0,05), у підгрупі А – на 28% (p₂<0,05), у підгрупі Б – на 10,9% (p₂<0,05), при чому даний параметр у підгрупі А був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі (p₃<0,05). Аналізуючи зміни фібринолітичної активності у хворих на ХСН III ФК, слід зауважити достовірне збільшення НФА (p₂<0,05) та ФФА (p₂<0,05) плазми лише у підгрупі А. Достовірної різниці між показниками фібринолізу після лікування в інших групах хворих не виявлено.

Отже, у хворих на ХСН спостерігається активація протеолітичної системи за рахунок зниження фібринолізу та посилення протеолізу. ХСН належить до хвороб, які значною мірою зумовлені неконтрольованим

посиленням процесів ліпопероксидації. Під впливом активних форм кисню посилюються протеолітичні властивості плазми та інактивуються інгібітори протеолізу. Крім того, ферменти протеолізу самі можуть посилювати утворення окислювачів [2]. З іншого боку, зниження ФФА зумовлює пригнічення активності плазміногена, а це сприяє підвищенню тромбоутворення [6, 9].

Доцільність застосування НАГ як ад'ювантного засобу для корекції гемореологічних порушень при ХСН зумовлена складовими компонентами фітопрепарату. Як відомо, НАГ містить велику кількість флавоноїдних глікозидів, які мають широкий спектр дії на організм: капіляррозміцнюючий, кардіотропний, спазмолітичний, кровоспинний [3]. Кверцетин, який входить до складу НАГ, здатний інгібувати швидкість пероксидного окислення ліпідів, впливати на обмін арахідонової кислоти, зменшуючи дисбаланс між тромбоксанами та простагландінами, внаслідок чого нормалізується тонус судин та зникає „реологічний синдром” [8]. Геленалін стабілізує ліпосомні мембрани, пригнічує синтез простагландинів та зменшує агрегацію тромбоцитів. Завдяки вмісту фарадіолу НАГ сприяє швидкому росмокуванню крововиливів [3]. ЕГБ володіє менш вираженими фібринолітичними властивостями в порівнянні з НАГ. Пригнічення протеолітичної активності ймовірно, зумовлено впливом на інші компоненти протеолітичної системи крові. Гінкголіди, білобади, тритерпенові сполуки, які входять до складу ЕГБ, володіють вираженими антиоксидантними властивостями, інгібують фактор агрегації тромбоцитів, еритроцитів, покращуючи реологічні властивості крові [10, 11]. В експериментальних роботах показано, що ЕГБ збільшує ділятацію судин, яка обумовлена підвищенням вмісту в ендотелії ацетилхоліну [12].

Таким чином, використання в комплексному лікуванні хворих на ІХС з явищами ХСН II–III ФК НАГ та ЕГБ в якості ад'ювантних засобів призводить до помірного покращення реологічних властивостей крові та клінічного перебігу ХСН, що розширює механізм їх терапевтичної дії.

Висновки

1. При хронічній серцевій недостатності спостерігається зниження фібринолітичної активності, збільшення деградації низько- та високомолекулярних фракцій колагену, що посилюється відповідно до функціонального класу захворювання.

2. Застосування в комплексному лікуванні хворих екстракту *Ginkgo biloba* зменшує протеолітичну активність плазми крові без істотного впливу на фібриноліз, а настоянка арніки гірської суттєво впливає як на протеолітичну, так і на фібринолітичну активність плазми крові.

Перспективою подальших досліджень буде вивчення впливу настоянки арніки гірської та екстракту *Ginkgo biloba* на стан про-і антиоксидантних властивостей крові, системи гемостазу хворих із ХСН на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування з метою оптимізації медикаментозної корекції.

Література

1. Бабак О.Я., Талалай І.В. Протеїназно-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного та специфічного імунного захисту організму // Бук.мед.вісник.-1999.-Т.3, №4.-С.214-218.
2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза.-К.:Здоров'я,1993.-343с.
3. Волошин О.І., Захарчук Т.В., Мещишен І.Ф., Яремій І.М. Препарати арніки гірської у клінічній практиці вітчизняної і зарубіжної медицини // Ліки.-2000.-№3-4.-С.41-47.
4. Воронков Л.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности // Лікування та діагностика.-2003.-№2.-С.13-19.
5. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Хроническая сердечная недостаточность: современные представления // Doctor.-2001.-Т.8, №4.-С.7-11.
6. Савчук А.Н. Активация плазминогена тканевым активатором плазминогена на згустках, имеющих различную структуру поверхности // Укр.біохім.ж.-2001.- Т41, №3.-С

87-92.

7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії.-Навчально-методичний посібник.-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.-42с.

8. Яремій І.М., Григор'єва Н.П., Мещишен І.Ф. Біологічно активні речовини настоянки арніки гірської // Фармац.ж.-2000.-№1.-С.101-105.

9. Folsom Aaron R., Aleksic Nena, Park Eunsik, Salomaa Veikko. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.-2001.-№4.-P.611-617.

10. Nishida S., Saton H. Mechanisms for the vasodilations induced by *Ginkgo biloba* extract and its main constituent, bilobalide, in rat aorta // Life Sci.-2003.-Vol.72, №3.-P.2659-2667.

11. Shah Z.A., Sharma P., Vohora S.B. *Ginkgo biloba* normalizes stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels // Eur. Neuropsychopharmacol.-2003.-Vol.13, №5.-P.321-325.

12. Vahady G.B. *Ginkgo biloba* for the prevention and treatment of cardiovascular disease: a review of the literature // J.Cardiovasc.Nurs.-2002.- Vol.16, №7.-P.21-32.

Voloshyn O.I., Bachuk-Ponych N.V.

Impaired System of Homeostasis in Patients with Chronic Cardiac Insufficiency and Ways of its Correction

Summary. The authors have studied the influence of the Arnica Montana tincture and *Ginkgo Biloba* extract on the state of the blood fibrinolytic and proteolytic activity of patients with chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis. The use of the *Ginkgo Biloba* extract in a course of multimodality therapy of patients diminishes the blood plasma proteolytic activity without an essential effect on fibrinolysis, while the Arnica Montana tincture exerts a considerable influence both on the blood plasma fibrinolytic and proteolytic activity.

Key words: *chronic cardiac insufficiency, fibrinolysis, proteolysis, Arnica Montana, Ginkgo Biloba.*

Надійшла 26.09.2005 року.