© Коломоєць М.Ю., Рихліцька К.В., 2009

УДК: 616.24-007.271:616.13-004.6+616.34-008.97]-092-08

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ МЕЗЕНТЕРІАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ТА ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА

Коломоєць М.Ю., Рихліцька К.В.

Буковинський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, м. Чернівці

РЕЗЮМЕ: у роботі досліджено деякі показники гемостазу у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень на тлі атеросклеротичного ураження мезентеріальних судин та дисбіозом кишечника. Визначено деякі провідні патогенетичні механізми погіршення перебігу основного захворювання у пацієнтів старшого віку.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, дисбіоз, кишкова паличка, ендотоксин, гемостаз

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є значною економічною та соціальною проблемою, провідною причиною захворюваності у сучасному суспільстві, смертність від якого продовжує зростати. Нині ХОЗЛ розглядається як системне захворювання дихальних шляхів та легень із системними наслідками. До основних системних проявів ХОЗЛ відноситься: зниження аліментарного статусу, дисфункція скелетної мускулатури, анемія, серцево-судинні ускладнення [2]. Концепція активної участі симбіотичної мікрофлори людини у підтриманні її здоров'я та виникненню багатьох захворювань завойовує все більшу популярність. У розвитку атеросклерозу, що є етіологічним чинником ішемічної хвороби серця та серцевої недостатності, все більше значення надається ендотоксинам інфекційний агентів. Дослідження останніх років показали, що швидка хронізація патологічного процесу, відсутність ефекту від традиційної терапії у багатьох випадках обумовлена порушенням складу мікрофлори [4].

Мета дослідження. У нашому дослідженні ми намагались прослідкувати причинно-наслідковий зв'язок між змінами нормальної мікрофлори порожнини кишечника, особливо грам-негативних бактерій та станом системи фібринолізу, протеолізу, прокоагуляційних чинників у хворих на ХОЗЛ у залежності від типу загострення за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій (АУМА) на тлі дисбіозу порожнини кишечника з метою визначення напрямків фармакокорекції.

Матеріал та методи Під спостереженням знаходилось 88 хворих: 45 чоловіків та 43 жінок віком від 56 до 82 років. Обстежуваних осіб було розподілено на групи: I група – 23 хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення, середнього ступеня важкості з атеросклеротичним ураженням мезентеріальних артерій (АУМА), II група – 21 хворий на ХОЗЛ у стадії неінфекційного загострення, середнього ступеня важкості, у яких виявлено АУМА, III та IV групи хворі на ХОЗЛ у стадії інфекційного та неінфекційного загострення відповідно у яких виключено наявність АУМА – 24 та 20 хворих відповідно. Обстежено 32 практично здорові особи, які за віком і статтю не відрізнялись від хворих основних груп. Усі пацієнти дали згоду на проведення обстеження та лікування, що здійснювалось у Чернівецькому обласному госпіталі для інвалідів війни. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ здійснювали згідно з наказом №128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"". Діагноз АУМА (шифр за МКХ 10 – К 55.1) встановлювали за характером больового синдрому, чинниками, що його провокують (чіткий зв'язок із прийомом та кількістю їжі), ефективністю судинорозширювальних засобів, нітропрепаратів, наявності дисфункції кишечнику, наявності систолічного шуму у епігастрію. Стан прохідності черевного стовбура та верхньої мезентеріальної артерії вивчали методом кольорової доплерографії за допомогою ультразвукового діагностичного приладу АЧ4 Idea № 20137 Biomedica (Італія) за загальноприйнятими методиками [5]. Кількісний та якісний склад мікрофлори порожнини кишечника вивчали шляхом засіву десятикратних розведень випорожнень на диференційно-діагностичні живильні середовища. Абсолютна кількість мікроорганізмів виражалась у десятковому логарифмі колонійутворюючих одиниць (КУО) на 1 г випорожнень [1]. При верифікації ступеня дисбіоза користувалися класифікаціє за І.Б. Кулаєвою, К.С. Ладодо 1991 р. [1]. Проведено дослідження стану системи гемостазу, протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у всіх групах обстежених з використанням набору рективів фірми Simko Ltd, Львів. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою Excel v.7 for Windows '95 з використанням критерію Стьюдента. Результати вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. При оцінці мікроекології порожнини товстої кишки звертає на себе увагу той факт, що стан еубіозу було виявлено лише у ПЗО. У всіх хворих на ХОЗЛ із та без АУМА виявлено порушення мікроекології кишечника різного ступеня важкості, а дисбіоз IV ступеня зустрічався всьо-

го у 0,5% випадків. Оцінюючи ступені важкості дисбіозу у хворих на ХОЗЛ при інфекційному загостренні за умов АУМА встановили, що найчастіше у 64% випадків зустрічається дисбіоз III ступеня, тоді як у хворих у стадії неінфекційного загострення такий ступінь дисбіозу зустрічався у 33% випадків. У хворих на ХОЗЛ без судинної патології дисбіоз I ступеня було виявлено у 48% випадків, у той час, як у хворих на ХОЗЛ за умов АУМА дисбіоз I ступеня при інфекційному типу загострення зустрічався у 12% випадках, а при неінфекційному – у 20% випадків. Необхідно відзначити, що у 32% хворих дисбіоз перебігав безсимптомно і при визначенні ступеня важкості ми орієнтувались на бактеріологічне дослідження випорожнень. Отже, у хворих на ХОЗЛ при інфекційному типу загострення, за умов судинної патології кишечника встановлено переважно III ступінь важкості дисбіозу, що характеризується появою грам-негативних бактерій з агресивними мікробіологічними властивостями.

Таблиця 1

Показники фібринолізу прокоагулянтного гемостазу у хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення з супутнім АУМА в залежності від ступеня дисбіозу (M±m)

Показник / Ст.дибіозу	СФА Е440/ (мл год)	НФА Е440/(мл год)	ФФА Е440/ (мл год)	XIII фактор %	АТ III, %	Фібриноген, г/л	ФХ, хв
ПЗО нормобіоциноз	6,41±0,38	1,06±0,12	5,23±0,48	100±5	95±6,0	3,74±0,35	20±1,0
Хворі на ХОЗЛ							
I	7,38±0,19	1,12±0,10	6,26 ±0,18	96±4,90	93,21±5,8	2,28±0,31*	19,99+0,82
II	7,88±0,24	1,31±0,13*	6,57 ±0,16	92±3,80	89,20±3,9	2,25±0,30*	21,76±0,60
III	7,78±0,34	1,43±0,15*	6,35±0,17	78±3,40*	87,19±3,4	2,21±0,30*	22,66±0,74
Хворі на ХОЗЛ із супутньою АУМА							
I	6,95±0,34	2,84±0,17 * **	4,11±0,18* **	71,38±3,37 * **	82,21±3,1 *	2.22±0.28*	36,0+0,56* **
II	6,38±0,33	3,22±0,21 * **	3,16±0,15 * **	61,17±3,33* **	79,19±3,0 *	1,61±0,21* **	38,0±0,61 * **
III	7,23±0,38*	4,64±0,27 * **	2,59±0,11 * **	59±3,12 * **	67,18±3,0 * **	1,42±0,18 * **	42,1±0,76 * **

Примітка * вірогідність різниці з показниками практично здорових осіб (p<0,05)
** вірогідність різниці з показниками хворих (p<0,05)

Встановлено, що основні показники системи фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові у пацієнтів основної групи були різноспрямовано змінені.

У хворих на ХОЗЛ у стадії неінфекційного загострення із АУМА знижується СФА плазми крові у порівнянні з контролем та з показниками хворих на ХОЗЛ без ураження судин мезентерію (табл. 2). Зниження СФА у хворих на ХОЗЛ неінфекційного типу загострення відбувається переважно за рахунок ФФА, і вірогідно нижчим у порівнянні з нормою. Зміни ФФА у хворих на ХОЗЛ без АУМА у хворих на ХОЗЛ того ж типу загострення не зафіксовано (p<0,05). Для хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення з порушенням мікрофлори кишечника II-III ступеня характерними були різноспрямовані зміни НФА та ФФА: якщо перша зазнавала перманентного збільшення відносно ступеня дисбактеріозу, то друга навпаки зменшується і була найнижчою у пацієнтів із дисбактеріозом III ступеня (табл. 1). В останніх інтенсивність СФА на 12,4% перевищувала контрольні величини та була більшою, ніж у хворих з порушенням мікробіоцинозу кишечника I та II ступенів на 13,4% і 14,7% відповідно. Зростання СФА було обумовлено збільшенням інтенсивності неферментативного фібринолізу, який у 4,3 разу перевищував контрольні величини, тоді як ензематичний лізис фібрину був меншим за контроль на 53,1%.

Отже, особливістю змін плазмового фібринолізу у хворих на ХОЗЛ із порушенням мікрофлори кишечника є перебудова СФА, яка полягає у значному зростанні частки НФА при суттєвому зниженні інтенсивності ферментативного фібринолізу у хворих на ХОЗЛ незалежно від типу загострення ХОЗЛ за умов АУМА. Така закономірність в умовах гіперкоагуляції може бути сприятливим фактором розвитку мікротромбів [5].

Активність протеолітичної системи плазми крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім АУМА значно перевищувала норму незалежно від типу загострення основного захворювання: за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків) зросла у 1,32 разу порівняно з хворими на ХОЗЛ без судинної патології кишечника і становила 3,87±0,14 (p<0,05), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) становила 4,34±0,19 (p<0,05) та азоколу (колагеноліз) – 0,97±0,08 (p<0,05). Проте інтенсивність деструкції низькомолекулярних протеїнів у плазмі крові хворих на ХОЗЛ залежала від ступеня важкості дисбіо-

зу. При дисбіозі III ступеня у хворих на ХОЗЛ за умов АУМА лізис азоальбуміну перевищував показники у хворих з дисбіозом II ступеня на 29,7%. Лізис азоказеїну не зазнав достовірних змін у хворих на ХОЗЛ з дисбіозом I ступеня та у пацієнтів з порушенням мікроекології кишечника I та II ступенів при неінфекційному типі загострення. Інтенсивність лізису високомолекулярних білків при дисбіозі II ступеня була на 40,3% вищою, ніж у пацієнтів з прушенням мікробіоцинозу кишечника III ступеня. Отже, для хворих на ХОЗЛ із дисбіозом II та III ступенів характерним є зростання в плазмі крові протеолітичної деструкції білків, активація протеолітичних процесів у плазмі крові особливо при інфекційному типі загострення ХОЗЛ.

Таблиця 3

Показники фібринолізу прокоагулянтного гемостазу у хворих на ХОЗЛ у стадії неінфекційного загострення з супутнім АУМА в залежності від ступеня дисбіозу (M±m)

Показник / Ст.дибіозу	СФА Е440/ (мл год)	НФА Е440/ (мл год)	ФФА Е440/ (мл год)	XIII фактор %	АТ III, %	Фібриноген, г/л	ФХ, хв
ПЗО нормобіциноз	6,41±0,38	1,06±0,10	5,23±0,48	100±5	95±6,0	3,74±0,35	20±0,59
Хворі на ХОЗЛ							
I	5,68±0,28	1,82±0,28	3,86 ±0,19	98±4,7	92,11±5,8	3,27±0,3	21,01±0,60
II	6,89±0,16	2,12±0,21*	4,77 ±0,18	95±3,9	79,12±3,7*	3,21±0,31*	24,41±0,67*
III	5,44±0,14*	1,19±0,15	4,25±0,13	77±3,40*	77,18±3,2*	4,34±0,30*	29,99±0,82 *
Хворі на ХОЗЛ з супутньою АУМА							21,76±0,60
I	5,05±0,14*	1,84±0,19 *	3,21±0,11*	74,28±2,81* **	68,22±2,8* **	5,98±39 * **	31,66±0,74 * **
II	3,36±0,13 * **	1,22±0,13 * **	2,14±0,17 * **	60,18±3,23* **	59,19±1,4 * **	6,41±0,4* **	32.59±0,71 * **
III	3,19±0,16 * **	1,64±0,15* **	1,49±0,13 * **	59±3,11 * **	57,18±1,0* **	4,22±0,28	34,0±0,79* **

Примітка * вірогідність різниці з показниками практично здорових осіб ($p<0,05$)
** вірогідність різниці з показниками хворих ($p<0,05$)

Встановлено вірогідно вищий рівень фібриногену у плазмі крові у хворих основної групи з дисбіозом II ступеня у стадії неінфекційного загострення 6,41±0,4 ($p<0,05$) порівняно з хворими на ХОЗЛ тієї ж стадії загострення без судинної патології. У хворих на ХОЗЛ у стадії неінфекційного загострення із супутнім АУМА та дисбіозом I ступеня, цей показник суттєво не відрізнявся від такого у хворих на ХОЗЛ того ж типу загострення без судинної патології кишечника (табл. 1). Встановлено тенденцію до зниження рівня фібриногену у хворих на ХОЗЛ неінфекційного загострення за умов АУМА при III ступені дисбіозу 1,42±0,1 ($p<0,05$). У хворих на ХОЗЛ інфекційного загострення за умов АУМА та при дисбіозі, що відповідає II та III ступеням важкості встановлено зниження згортаючої здатності крові, що підтверджується достовірним зниженням рівня фібриногену 1,42±0,1 ($p<0,05$) (табл. 1).

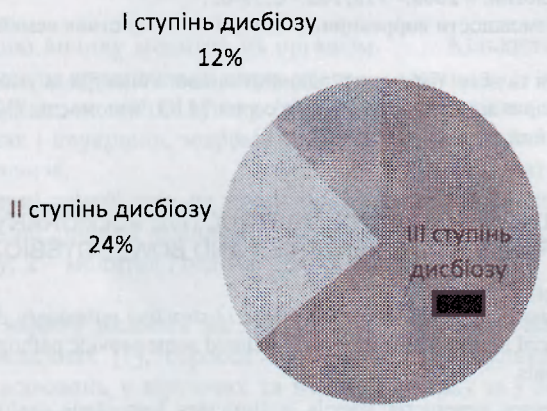
Зниження концентрації XIII фактора спостерігали у хворих на ХОЗЛ з судинною патологією кишечника як інфекційного та неінфекційного загострення. Достовірної різниці між показниками концентрації XIII фактора у хворих на ХОЗЛ із та без судинної патології не встановлено, хоча присутня тенденція до його зниження у пацієнтів із судинною патологією та зростанням ступеня важкості дисбіозу кишечника. Концентрація АТ-III достовірно зменшувалась у хворих на ХОЗЛ з судинною патологією у порівнянні з ХОЗЛ тоді як у хворих з порушенням мікробіоцинозу кишечника II та III ступенів активність АТ-III була меншою за контроль відповідно на 13,4 і 16,1%. Причому у пацієнтів з дисбактеріозом III ступеня інфекційного типу загострення активність цього основного фактора протизгортаючої системи крові була на 12,8% меншою ніж при нормобіоценозі та дисбіозі I ступеня, відповідно. Достовірно від такої у хворих з порушенням видового складу та популяційного рівня кишкової мікрофлори II та III ступенів не встановлено, що вказує на відсутність прямої залежності між зниженням активності антитромбіну III ступеня порушення мікробіоценозу.

Час лізису еуглобінового згустку (ФХ) на ХОЗЛ з судинною патологіє зростав. У хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення з АУМА приріст ФХ склав 78% ($p<0,05$) та достовірно перевищував без судинної патології. Зростання величини ФХ у хворих основної групи може відбуватись внаслідок оголення колагену в умовах ішемії, а також під час акцепції клітинами ендотелія ендотоксинів. Таким чином можна припустити, що за зростання ступеня важкості дисбіозу кишечника у хворих на неінфекційне загострення ХОЗЛ за умов АУМА створюються сприятливі умови для

гіперкоагуляції через зростання рівнів прокоагуляційних чинників гемостазу внаслідок системної ендотоксемії грам негативних бактерій. У той же час у хворих на ХОЗЛ інфекційного загострення з АУМА із зростанням ступеня важкості дисбіозу встановлено зниження коагуляційних властивостей крові, що може бути пояснено явищем коагулопатії споживання. Зазначені вищі зміни змушують акцентувати увагу на усунення першопричини змін гемостазу – дисбіозі – та вимагає проведення корекції мікробного пейзажу порожнини товстої кишки.

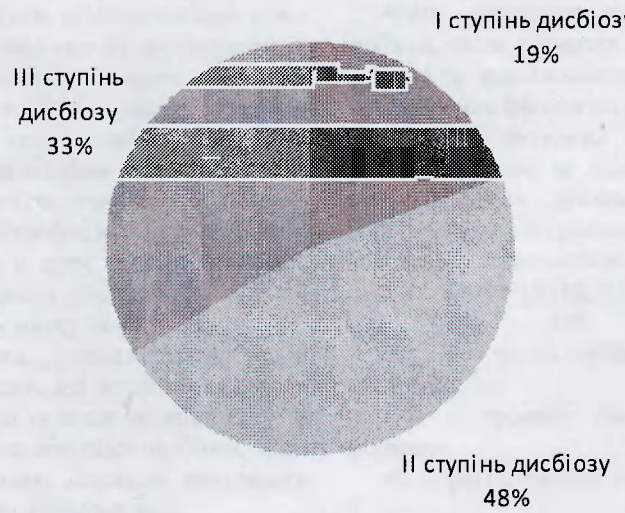
Діаграма 1

Структура виявлення дисбіозу у хворих на ХОЗЛ у стадії інфекційного загострення за умов АУМА



Діаграма 2

Структура виявлення дисбіозу у хворих на ХОЗЛ у стадії неінфекційного загострення за умов АУМА



Висновки. 1. У хворих на ХОЗЛ стан системи гемостазу з порушенням видового складу та популяційного рівня кишкової мікрофлори за умов атеросклерозу судин очеревини встановлено стан гіперкоагуляції при неінфекційному типі загострення та дисбіозі I-II ступенів: зростання рівня фібриногену, зменшення концентрації XIII, AT-III, зростання протеолітичної активності плазми крові на

тлі пригнічення фібринолітичної активності плазми крові за рахунок сповільнення ферментативного фібринолізу та порушення внутрішнього механізму активації плазміногену (зниження активності хагеманзалежного фібринолізу) та тенденцію до гіпокоагуляції при дисбіозі III ступеня важкості.

2. У хворих на ХОЗЛ інфекційного загострення спостерігаються явища гіпокоагуляції при дисбіозі II-III ступенів: зниження рівня фібриногену, підвищенним споживанням фібрин стабілізуючого фактора і зниженням активності основного антикоагулянтного фактора АТ-III.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бліндер О.В. Вікові особливості етіологічної структури дисбактеріозу товстої кишки/Бліндер О.В., Бліндер О.О // Клін. та експеримент. патологія.- Т.7, №1.-2008.-С.-17-20.
2. Арьев А.Л. Полиморбидность как отягощающий фактор соматологических проблем у пациентов пожилого и старческого возраста/А.Л. Арьев, А.В. Цимбалиста, Е.С. Михайлова [и др.] //Клиническая геронтология.-2008.-Т.14, №7. – С.12-22.
3. Ивашкин Е.Л. Абдоминальная боль в практике врача-интерниста / Е.Л. Ивашкин, О.М. Буеверова // Рос. ж-л гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2008.- Т18, №2.- С.59-65.
4. Калинина Е.В. Дисбиоз: современные возможности коррекции./Е.В. Калинина//Вестник семейной медицины.-2007.-№2.-С.12-15.
5. Коломоєць М.Ю. Гемостазіологічні зміни та деякі параметри ліпопротеїнового спектра за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця/М.Ю. Коломоєць, Є.П. Ткач, В.М. Ходоровський [та ін.]//Український терапевтичний журнал.- 2008.-№3.-С.13-17.

SUMMARY

THE STATE OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER ATHEROSCLEROTIC LESION OF MESENTERIC ARTERIES AND BOWEL DYSBIOZ

Kolomoets M.Yu. Rykhlitska K.V.

The report explored some indices of hemostasis for patients with the chronic obstructive pulmonary diseases on the background of the atherosclerotic defeat of mesenterial arteries and dysbiosis. Declared some provide pathogenetical mechanisms of impairing principal disease in older age patients.

Key words Chronic obstructive pulmonary diseases, mesenterial vessels, erythrocytes. hemostasis, dysbiosis