

## Висновки.

1. У процесі лікування у хворих не виявлено серйозних побічних ефектів. Неважкі побічні ефекти, які вимагали виключення хворих із клінічних випробувань, були зареєстровані в двох випадках при лікуванні еднітом і у двох випадках при лікуванні каптопресом.

2. Біоелектрична активність міокарда, за даними ЕКГ (вивчали варіабельність серцевого ритму, порушення ритму та провідності), під впливом лікування еднітом та каптопресом не змінювалась.

Література. 1. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. Клиническое применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента Берлиприл-5.-М.: Медицина, 1997.-28с. 2. Ольбинская Л.И. Артериальная гипертензия: Учебник.-М.: Медицина, 1998.-С.163-168. 3. Cruickshank J.M., Lewis J.V. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of hypertensive therapy // J.Hum.Hypertens,6.-1992, P.85-90. 4. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use. Monography, New York, 1992, P.171-209. 5. Whelton A., Miller W.E. et al. J. Clin. Pharmacol.-1990.-Vol. 30.-P.1074-1080.

## COMPARATIVE ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY, EDNIT (ENALAPRIL) AND CAPTOPRESS TOLERANCE, SAFETY IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

*O. V. Kaushanska, M. Y. Kolomoiets*

**Abstract.** 40 patients with hypertensive disease were divided into two groups (they took ednit and captopress). Ednit was administered in a daily dose of 2,5-20 mg., while a daily dose of captopress range from 6,25-100 mg. The term of treatment lasted 4 weeks. We analyzed the dynamics of the arterial pressure (AP) and the cardiac beat rate (CBR), as well as drug tolerance (by means of a questionnaire) safety was estimated with the help of laboratory (total and biochemical blood count, urinalysis) and instrumental (ECG) methods of investigation. Ednit demonstrated good antihypertensive efficacy in case of monotherapy in 71.2% of the patients, that of captopress being 63.7%. The tolerance of both ednit and captopress was estimated as positive, no side effects were noted.

**Key words:** arterial hypertension, inhibitors of the angiotensin converting enzyme.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.06.2000 року

УДК: 616.36 - 002.2 : 616.152

*О.Б.Квасницька, М.Ю.Коломоєць*

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ Й ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ

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

**Резюме.** У 12 хворих на хронічний активний гепатит (ХАГ) та 36 хворих на цироз печінки (ЦП) визначали активність протеолітичної, фібринолітичної систем крові, Хагеман-залежного фібринолізу, антитромбіну III (АТ III), XIII фактора, вміст фібриногену. Встановлено, що за прогресування патологічного процесу у печінці та виснаження компенсаторних можливостей збільшується протеолітична та фібринолітична активності крові на фоні пригнічення Хагеман-залежного фібринолізу та гальмується активність АТ III і XIII фактора.

**Ключові слова:** цироз печінки, хронічний гепатит, протеоліз, фібриноліз, антитромбін III.

**Вступ.** Відомо, що печінка бере активну участь у гемостазі, оскільки в ній синтезується більшість факторів згортання крові, антикоагулянтів (АТ III, білків С та S) та факторів фібринолізу – плазміногену та його інгібіторів ( $\alpha_2$  антиплазміну, інгібітору тканинного активатора плазміногена та ін.). Тому ураження печінки, нерідко супроводжуються розладами гемостазу у вигляді тромбоутворень або геморагій [4, 7, 10].

Не існує єдиної думки щодо патогенезу цих станів при захворюваннях печінки. Результати багатьох досліджень свідчать про розвиток внутрішньосудинного згортання крові (ВЗК), яке проявляється мікротромбуванням з розвитком тканинної гіпоксії та подальшим ушкодженням паренхіми печінки [3, 8, 10]. Однак не всі дотримуються такої думки, пояснюючи це відсутністю у багатьох випадках можливостей виявити причину порушень у системі гемостазу: зниження синтезу прокоагулянтів, ВЗК, надлишковий фібриноліз, комбінація цих факторів [3, 8]. Враховуючи зазначене з метою оцінки направленості змін у системі гемостазу за хронічних дифузних уражень печінки (ХДУП) нами проведено комплексне вивчення деяких її компонентів залежно від стадії патологічного процесу.

**Мета дослідження.** Визначити активність протеолітичної і фібринолітичної систем, Хагеман- залежного фібринолізу, деяких показників гемостазу (АТ III, XIII фактора, фібриногену) у хворих на хронічний активний гепатит та цироз печінки в стадії суб- та декомпенсації.

**Матеріал і методи.** Обстежено 48 хворих (17 жінок та 31 чоловіка) на ХДУП віком 22-67 років із тривалістю захворювання в середньому 2-7 років. Верифікація діагнозу проводилася згідно із загальноприйнятими клінічними, лабораторними критеріями та результатами інструментальних методів дослідження. Клінічними проявами декомпенсації вважали жовтяницю, геморагічний синдром, симптоми портальної гіпертензії, стійкий асцит, явища енцефалопатії.

Обстежені були поділені на групи. У I групу ввійшли хворі на хронічний активний гепатит (12 осіб), у II групу-на цироз печінки в стадії субкомпенсації (14 осіб), у III групу-на цироз печінки в стадії декомпенсації (27 осіб). Контрольну групу склали 32 практично здорові особи віком від 20 до 70 років.

За допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Львів) визначали протеолітичну активність плазми крові (ПАК), використовуючи колорогенні сполуки: азоальбумін (лізис низькодисперсних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) та азокол (лізис колагену). Фібринолітичну активність плазми визначали за лізисом азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА) (інкубація в присутності інгібітору ферментативного фібринолізу  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), яку розраховували за формулою:  $ФФА = СФА - НФА$ . Визначення фібриногену, активності Хагеман- залежного фібринолізу, АТ III, XIII фактора проводилося за допомогою реактивів цієї ж фірми. Кров збирали вранці натще після 12-15 год голодування. Дослідження проводили до початку лікування.

Результати оброблені методом варіаційної статистики за допомогою критерію вірогідності Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження свідчить про вірогідне зменшення активності Хагеман-залежного фібринолізу у хворих на ХАГ, субкомпенсований та декомпенсований ЦП (табл.).

Найбільших величин СФА набуває у хворих на декомпенсований ЦП і перевищує показники контрольних величин в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ). При субкомпенсованому цирозі печінки СФА збільшується в 1,2 раза ( $p_1 < 0,05$ ). Вірогідною є різниця між I та II, I та III групами. Відмічено достовірне збільшення ФФА при декомпенсованому ЦП та НФА у хворих на субкомпенсований та декомпенсований ЦП у порівнянні з групою здорових осіб. Показники фібринолітичної системи крові у хворих на ХАГ коливалися в межах норми ( $p > 0,05$ ).

Протеолітична активність крові зростала (табл.) як дрібнодисперсних та великодисперсних білків, так і до основної речовини сполучної тканини - колагену. Зокрема, протеолітична активність за азоальбуміном є достовірно більшою у хворих II та III груп; за азоказеїном та азоколом у пацієнтів I, II та III груп. Причому активація відбувається в міру виникнення та прогресування циротичних змін ( $p_2 < 0,05$ ).

Рівень фібриногену в досліджуваних групах коливався в межах норми.

Таблиця

Показники фібринолітичної, протеолітичної активності плазми крові та деяких факторів гемостазу при хронічному гепатиті й цирозі печінки  
( $M \pm m$ )

Показники	Контроль-на група n= 32	Хронічний гепатит	Цироз печінки	
			Субкомпенсований	Декомпенсований
		I n=12	II n=14	III n=27
СФА E <sub>440</sub> /мл/год	1,31±0,08	1,22±0,09 p <sub>1</sub> >0,05	1,62±0,12 p <sub>1</sub> <0,05	1,88±0,13 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,01
НФА E <sub>440</sub> /мл/год	0,48±0,04	0,5±0,07 p <sub>1</sub> >0,05	0,71±0,08 p <sub>1</sub> <0,01	0,86±0,09 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05, p <sub>3</sub> <0,05
ФФА E <sub>440</sub> /мл/год	0,83±0,04	0,72±0,04 p <sub>1</sub> >0,05	0,91±0,07 p <sub>1</sub> >0,05	1,04±0,07 p <sub>1</sub> <0,01, p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
ПАК E <sub>440</sub> /мл/год за: - азоальбуміном,	2,91±0,29	3,15±0,28 p <sub>1</sub> >0,05	4,01±0,19 p <sub>1</sub> <0,05	4,62±0,15 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001
-азаказеїном	2,16±0,19	3,38±0,21 p <sub>1</sub> <0,05	3,2±0,29 p <sub>1</sub> <0,05	4,25±0,17 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01, p <sub>3</sub> <0,01
- азоколом	0,44±0,07	0,87±0,08 p <sub>1</sub> <0,001	1,1±0,09 p <sub>1</sub> <0,001	1,12±0,07 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05, p <sub>3</sub> <0,05
Фібриноген г/л	3±1	2,23±0,17 p <sub>1</sub> >0,05	2,51±0,28 p <sub>1</sub> >0,05	2,76±0,27 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05, p <sub>3</sub> >0,05
АТ III %	95±6	75±5 p <sub>1</sub> >0,05	89,9±3,35 p <sub>1</sub> >0,05	70±5 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05, p <sub>3</sub> >0,05
Хагеман-залежний фібриноліз хв.	20±5	65,2±4 p <sub>1</sub> <0,01	60±5 p <sub>1</sub> <0,01	50±2 p <sub>1</sub> <0,05, p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001
XIII фактор, %	100±5	65±3,2 p <sub>1</sub> <0,01	62±4 p <sub>1</sub> <0,01	53±2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05, p <sub>3</sub> <0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – вірогідність різниці між показниками контрольної та I, II, III груп;  
p<sub>2</sub> – вірогідність різниці між показниками II та III груп;  
p<sub>3</sub> – вірогідність різниці між показниками I та III груп.

На відміну від фібриногену, величина XIII фактора є вірогідно нижчою у хворих на ХАГ, субкомпенсований та декомпенсований ЦП. Рівень XIII фактора зменшується із погіршенням функції печінки (p<sub>3</sub><0,05).

Уповільнення швидкості Хагеман - залежного фібринолізу можна пояснити виснаженням резервних можливостей. Розпад гепатоцитів та оголення колагенової структури печінки, що спостерігається при ХДУП, активує XIIa, який, у свою чергу, переводить плазміноген у плазмін. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу зводиться до очищення циркуляторного русла від фібринових згустків, що утворюються в процесі внутрішньосудинного згортання крові. Він здійснюється найбільш швидко, проявляє свою дію одночасно з утворенням протромбінази і носить терміновий характер. При різних патологічних станах, у

першу чергу, виникає депресія Хагеман-залежного фібринолізу і лише в подальшому - лізису, що пов'язаний із дією протеїнів С та S [2,6]. При активному процесі, який супроводжується загибеллю гепатоцитів, активацією сполучної тканини, появою вузлів регенерації зі здавленням судини, порушується кровообіг у печінці і виникають передумови (у першу чергу - тканинна гіпоксія та стаз крові) для вивільнення судинного активатора плазміногена з активацією фібринолізу. Одночасно знижується синтез у печінці такого потужного інгібітору плазміну, як  $\alpha_2$ -антиплазмін. Це пояснює збільшення СФА у наших спостереженнях. Аналізуючи зміни, які відбуваються в системі ферментативного та неферментативного фібринолізу, ми дійшли висновку, що збільшення СФА більшою мірою відбувається за неферментативного компонента. Висока активність НФА розглядається як підвищення синтезу комплексів гепарину з фібриногеном та плазміногеном неушкодженими гепатоцитами. Фібриноутворення в стромі та розростання граюляційної тканини супроводжується не тільки підвищенням ФА крові, але і змінами в системі протеолізу, з діяльністю якої пов'язані гемостаз, фібриноліз, імунні реакції, регуляція кровообігу, секреція білкових речовин, обмін сполучної тканини [1,5,9,12].

Активация протсолітичної системи крові щодо колагену може розцінюватись як компенсаторна реакція організму на склеротичні зміни у печінці. Порушення в системі згортання крові при ХДУП можна пояснити не тільки зменшенням синтезу її факторів (перш за все V та VII факторів), але і підвищенням протеолізом великодисперсних білків [6,13]. При цьому на фоні нормальної концентрації фібриногену порушується процес стабілізації фібрину за зменшення XIII фактора, що може бути причиною коагулопатій. Рівень АТ III розглядається деякими авторами як індуктор печінкової недостатності, а визначення його активності як діагностичний та прогностичний тест [4,8,11].

Отже, у хворих на ХАГ та ЦП за зниження компенсаторних можливостей організму спостерігається збільшення СФА, НФА, протеолітичної активності крові, на фоні зменшення активності АТ III, XIII фактора при нормальному рівні фібриногену, що можна використати для оцінки важкості захворювання та його перебігу.

#### **Висновки.**

1. У хворих на хронічний активний гепатит та цироз печінки збільшується сумарна, ферментативна та неферментативна фібринолітична активність крові з прогресуванням патологічного процесу на фоні пригнічення Хагеман - залежного фібринолізу.

2. Підвищення фібринолітичної активності крові у хворих на ХАГ та ЦП відбувається паралельно зі зростанням протеолітичної активності, особливо за рахунок протеолізу великодисперсних білків та колагену.

3. У хворих на ХАГ та ЦП зменшується активність фібринстабілізуючого фактора (XIII).

**Література.** 1. *Бабак О.Я., Талалай І.В.* Протеїназо-інгібіторна системи та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму // Бук. мед. вісник.-1999.-Т.3,№4.-С.214-218. 2. *Балура В.П., Балура М.В., Делков І.И., Тлепушук І.К.* Физиология гемостаза.-М.,1995.-243с. 3. *Бокарев І.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М.* Внутрисосудистое свертывание крови.- К.: Здоров'я, 1989.-240с. 4. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза.-К.: Здоров'я, 1993.-344с. 5. *Веремеенко К.Н.* Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Лікарська справа. Врачебное дело.-1994.-№1.-С.8-13. 6. *Панченко Е.П., Добровольский А.Б.* Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии.-М.: Спорт и культура, 1999.- 462 с. 7. *Подымова С.Д.* Болезни печени.-М.: Медицина, 1998.-420с. 8. *Свиницкий А.С., Ена Я.М., Андреев А.П., Футорный С.М.* Внутрисосудистое свертывание крови при заболеваниях печени // Лікарська справа. Врачебное дело.-1996.-№7-9.-С.8-12. 9. *Системная энзимотерапия: теоретические основы, опыт применения /* Под. ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко.- К.: Морион, 2000.- 319 с. 10. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей.- М.: ГЭОТАР,1999.-860с. 11. *Cortellaro M.* Antitrombin III and arterial diseases. Lancet.-1991.-Vol.338.-P.1525-1526. 12. *Curiel D.F., Hoimes V.D., Okayama H.* Molecular basis of the liver and lung diseases associated with the alpha-1- antitrypsin deficiency allele // J. Biol. Chem.- 1989.- Vol. 264.-N.23.-P. 13938-13945. 13. *Monkovic D.D., Tracy P.K.* Activation of human factor V by factor Xa and trombin // Biochemistry.- 1990. Vol.-29.- P. 1118-1128.

## **CHANGES OF THE INDICES OF THE BLOOD PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS**

*O. B. Kvasnytska, M. U. Kolomoiets*

**Abstract.** The activity of the blood proteolytic and fibrinolytic systems. Hageman-dependent fibrinolys, antithrombin III, factor XIII, fibrinogen concentration were determined in 12 patients with

chronic active hepatitis ( CAH) and 36 patients with liver cirrhosis ( LC). It was established that while the pathologic process in the liver progressed and the compensatory possibilities emaciated there occurred an increase of the blood proteolytic and fibrinolytic activity against a background of Hageman- dependent fibrinolysis, a decrease of the activity of antithrombin III and factor XIII.

**Key words:** chronic hepatitis, liver cirrhosis, proteolysis, fibrinolysis, antithrombin III.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 10.10.2000 року*