

Summary

DRUG CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND CERULOPLASMIN ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zuban A.B., Ostrovskyy M.M.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ceruloplasmin, mediomolecular peptides, Urolesan.

The results of present study demonstrate the characteristics of endogenous intoxication and activity of ceruloplasmin which is an enzyme of pulmonary antioxidant system before and during the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We investigated 89 patients with chronic obstructive pulmonary disease and 30 healthy persons. All patients were randomly arranged into 4 groups according to the stage of the disease (26 patients with COPD I stage, 27 patients with COPD II stage, 26 patients with COPD III stage, and 10 patients with COPD IV stage). At the same time the patients of each group were subdivided into subgroups: some patients took the standard therapy, others additionally took herbal medicine Urolesan (in a dose of 30 drops per day). Control group consisted of 30 healthy persons. We determined the level of endogenous intoxication by the level of mediomolecular peptides and the activity of antioxidant protection by ceruloplasmin in blood serum. It has been found out the patients with COPD have higher mediomolecular peptide titers and increased ceruloplasmin in blood serum. The dynamics of investigated indices corresponded to the stage of the disease and increased simultaneously with the COPD progressing. Application of Urolesan in the complex therapy of COPD contributes to more rapid improvement of clinical and laboratory indices in comparison with the patients taken conventional therapy.

УДК:616.36-004:616.15

Квасницька О.Б., Тимофеев В.В., Гайдичук В.С., Аджигітова Л.В.

ЗМІНИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

У хворих на цироз печінки відбуваються зміни в системі гемостазу по типу ДВЗ – синдрому з ознаками гіпокоагуляції, ступінь якої зростає по мірі декомпенсації захворювання. Показники фібринолітичної активності крові (СФА, НФА, ФФА) можна використовувати як додаткові критерії активності, прогресування, ефективності лікування цирозу печінки.

Ключові слова: цироз печінки, гемостаз, стадія захворювання

Вступ

Проблема лікування цирозу печінки (ЦП) та його ускладнень залишається одним з складних питань внутрішньої медицини. Частота зустрічаємості ЦП у світі складає від 25 до 400 випадків на 100 тис. населення [3,6]. В Україні цей показник в 2007 р. склав майже 132 випадки на 100 тис. Відповідно до статистичних даних, ЦП займає провідне місце серед причин смертності від хвороб органів травлення і є причиною 90-95% летальних випадків при хронічних захворюваннях печінки [2,3].

Одним з найбільш частих ускладнень, що погіршують прогноз життя пацієнтів при ЦП, є розвиток кровотеч з шлунково-кишкового тракту. Згідно з даними літератури у хворих на ЦП в стадії розгорнутих клінічних проявів виявляються різноманітні порушення в системі гемостазу як в тромбоцитарній, так і плазмовій ланці [1,5]. Частіше це проявляється виникненням геморагічного синдрому на фоні вираженої тромбоцитопенії та зниженням синтезу багатьох факторів згортання крові. Враховуючи той факт, що в печінці окрім пркоагулянтів, синтезуються фактори фібринолітичної системи крові, калікреїн-кінінової системи, інгібітори

фібринолізу, антикоагулянти, ці порушення мають більш складні механізми. На думку багатьох авторів, при ЦП розвивається ДВЗ – синдром, який при даній патології має свої специфічні ознаки. Частіше він відноситься до латентного або хронічного, який переважно має локальний характер [5,6].

Якщо зміни коагуляційної ланки при ЦП в літературі висвітлені досить детально, то змінам антикоагулянтної і фібринолітичної ланок гемостазу не надається достатньої уваги [3,5]. Необхідно відмітити, що коагуляційним змінам крові надають одну із провідних ролей в патогенезі різноманітних захворювань і навіть виділяють запально-коагуляцій тип дистрофії [4].

Метою нашого дослідження було дослідити зміни системи гемостазу у хворих на ЦП залежно від стадії захворювання та виявити можливий вплив цих змін на прогресування захворювання.

Матеріал та методи дослідження

Для реалізації мети за умов стаціонару нами обстежено 25 хворих на субкомпенсований та 36 хворих на декомпенсований ЦП токсичного генезу віком від 32 до 60 років з тривалістю захворювання після встановлення діагнозу від 5 до 9 років. Захворювання розвинулось внаслідок дії

* Назва теми планової НДР: "Механізми формування та особливості поліморбідності: клініка, функціональна та біохімічна оцінка перебігу поєднаної патології внутрішніх органів, методи диференційованої корекції".

алкоголю, фосфорорганічних пестицидів, лікарських засобів. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Верифікацію діагнозу проводили на підставі загальноприйнятих клініко-лабораторних, імуноферментних, інструментальних та морфологічних методів дослідження.

У хворих на субкомпенсований ЦП спостерігались наступні клінічні симптоми: астеновегетативний – у 100%, диспепсичний у 73%, зменшення маси тіла у 35%, свербіж шкіри у 26%, геморагічний синдром у 26%, жовтушність шкіри у 55,8%. Серед клінічних проявів у хворих на декомпенсований ЦП астеновегетативний синдром спостерігався у 100%, диспепсичний - у 85,2%, зниження маси тіла - у 61,4%, свербіж шкіри - у 26,34%, жовтушність шкіри у 67,7%; периферичні набряки – у 95,16%, явища печінкової енцефалопатії – у 20,9%, геморагічний синдром – у 29% хворих. Встановлено наступні зміни біохімічних показників крові: вірогідне підвищення в крові загального білірубину, гіпоальбумінемія, гіпергамоглобулінемія, незначне підвищення активності АсАТ та АлАТ, зниження активності холінестерази. При морфологічному дослідженні біоптатів печінки (15 хворих) виявлено ознаки жирової дистрофії, інфільтрацію лімфоцитами та лейкоцитами портальних трактів, наявність несправжніх часточок, стаз крові та мікротромбоз в венозному руслі портальних трактів.

Загальний коагуляційний потенціал крові, який оцінювали за часом рекальцифікації (ЧР), тромбіновим часом (ТЧ), протромбіновим часом (ПЧ), активованим парціальним тромбoplastиновим часом (АПТЧ); фібринолітичну активність плазми, активність Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), потенційну активність плазміногену (ПАП), швидко- та повільнодіючі антиплазміни (АП), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), XIII фактору згор-

тання крові, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономера (РКФМ) та ранніх продуктів деградації фібриногену (РПДФ) в крові визначали з використанням реактивів фірми "Simko Ltd." (Львів) за методиками Н. Тица (1997).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми Statistika for Windows 5.1.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у хворих на субкомпенсований ЦП відбувається вірогідне подовження ЧР плазми крові на 16% ($p < 0,05$) та АПТЧ на 12,5% ($p < 0,05$) порівняно з нормою при майже незміненому ТЧ та ПТЧ.

При цьому відбувалось підвищення фібринолітичного потенціалу крові на 29% ($p < 0,05$), в порівнянні з контрольними показниками, за рахунок НФА, яка підвищується на 62% ($p < 0,05$) при тенденції до зростання ФФА. Одночасно різко зростала ПАП на 34% ($p < 0,001$) при подовженні ХЗФ на 136% ($p < 0,001$) (табл.1). Активність фібринолітичної системи крові за нормальних умов чітко контролюється інгібіторами плазміну. В даній групі дослідження виявлено рівномірне збільшення активності швидко- та повільнодіючих інгібіторів плазміну відповідно на 15% та 11% ($p < 0,05$), але воно не є ефективним.

Зниження концентрації фібриногену в крові на 33% ($p < 0,05$), рівня АТ III на 14% ($p < 0,05$), фібринстабілізуючого XIII фактору на 42% ($p < 0,001$) порівняно з нормою може свідчити одночасно як про зниження синтетичної функції печінки, так і про розвиток ДВЗ-синдрому. На користь останнього свідчить збільшення в крові рівня РКФМ та РПДФ в 3,6 раз порівняно з нормою ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Характеристика деяких показників гемостазу у хворих на цироз печінки залежно від стадії захворювання ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи	Хворі на субкомпенсований ЦП	Хворі на декомпенсований ЦП
ПАП, хв	18,94±0,63	12,58±0,86 *	14,64±0,44 * **
ХЗФ, хв	19,40±0,78	45,78±3,38 *	46,22±3,57 *
Швидкодіючі АП, %	107,45±2,84	124,01±7,27 *	130,57±2,87*
Повільнодіючі АП, %	98,52±2,40	110,2±1,37*	124,94±2,98* **
Фібриноген, г/л	3,66±0,31	2,47±0,16 *	2,21±0,19 *
Активність АТ III, %	103,18±3,89	88,89±3,84 *	68,8±3,76 * **
XIII фактор, %	101,74±3,36	59,28±4,32 *	65,45±3,64 **
РКФМ та РПДФ, мкг/л	2,39±0,22	8,66±0,74*	10,27±1,23*

Примітки: * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між групою хворих на ЦП та контрольною групою; ** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між групою хворих на субкомпенсований та декомпенсований ЦП

При виснаженні компенсаторних механізмів і переході ЦП в стадію декомпенсації спостерігаються більш значні порушення в системі гемостазу. В цій групі хворих відмічено подовження ЧР плазми крові на 22,7% ($p < 0,05$), АПТЧ на 21,9% ($p < 0,05$) і ПТЧ на 17,7% ($p < 0,05$). При цьому подовження АПТЧ у хворих на декомпенсований ЦП вірогідно збільшувалась на 8,4% в

порівнянні зі стадією субкомпенсації ($p < 0,05$), ТЧ мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$) в порівнянні з групою здорових осіб.

Зміни фібринолітичного потенціалу крові характеризуються підвищенням СФА на 75% ($p < 0,05$), НФА на 142% ($p < 0,05$), ФФА на 36% ($p < 0,05$) в порівнянні з групою контролю. СФА підвищувалась на 35% в порівнянні зі стадією

субкомпенсації ($p < 0,05$). ПАП в цій групі збільшувалась на 23% ($p < 0,001$) при пригніченні ХЗФ на 138% ($p < 0,001$) відносно контролю. В порівнянні з субкомпенсованим ЦП активність плазмінотензіну знижувалась на 16% ($p < 0,05$). Активність швидко- та повільнодіючих АП збільшується по відношенню до контролю відповідно на 22% та 27% ($p < 0,001$), при цьому активність повільнодіючих АП збільшується на 13% в порівнянні зі стадією субкомпенсації ($p < 0,05$).

Як і в попередній групі, відмічається зниження концентрації фібриногену в плазмі крові в порівнянні з контролем на 40% ($p < 0,05$), АТ III на 33% ($p < 0,05$) та XIII фактору на 36% ($p < 0,001$). Активність АТ III знижується в порівнянні зі стадією субкомпенсації на 23% ($p < 0,05$). Концентрація в крові РКМФ та РПДФ в цій групі хворих збільшується в 4,7 рази та досягає $11,27 \pm 1,2$ мкг/л ($p < 0,05$).

Якщо проаналізувати отримані дані, то у пацієнтів з субкомпенсованим ЦП на фоні гіпофібриногенемії та досить високому рівні швидко- та повільно діючих АП відмічається підвищення фібринолітичної активності крові (за показниками СФА, ПАП) з появою в крові РКМФ та РПДФ, що вказує на розвиток хронічного ДВЗ-синдрому з ознаками гіпокоагуляції.

При розвитку декомпенсації у хворих на ЦП спостерігається поглиблення гіпокоагуляційних змін. Так, подовження АПТЧ відбувається при підвищенні СФА на фоні виснаження АТ III та ПАП порівняно зі стадією субкомпенсації. Підвищення активності в крові переважно повільнодіючих АП вказує на деяке виснаження антиплазмінового потенціалу крові. При цьому зменшується концентрація фібриногену в крові, активність XIII фактору на фоні підвищення в

крові РКМФ та РПДФ.

Результати кореляційного аналізу виявили наявність позитивного кореляційного зв'язку між рівнем в крові загального білірубіну, активністю АсАТ, АлАТ і СФА ($r = 0,56-0,80$) у хворих на ЦП незалежно від стадії захворювання.

Висновки

1. Зміни в згортаючій, протизгортаючій, фібринолітичній системах крові у хворих на ЦП свідчать про розвиток хронічного ДВЗ – синдрому з ознаками гіпокоагуляції, ступінь якої зростає по мірі декомпенсації захворювання.

2. Показники фібринолітичної активності крові (СФА, НФА, ФФА) у хворих на цироз печінки можуть використовуватись як додаткові критерії активності, прогресування та ефективності лікування ЦП.

Перспективним, на наш погляд, є вивчення змін в системі гемостазу у співставленні з клініко-інструментальними даними з метою виявлення предикторів розвитку геморагічних ускладнень у пацієнтів на ЦП.

Література

1. Волошин О.І. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження / О.І. Волошин, В.П. Присяжнюк, П.В.Присяжнюк // Клініч. та експерим. медицина – 2009.- Т.8, №1.- С. 106-110.
2. Гравіровська Н.Г. Показники поширеності та вперше виявленої патології органів травлення у міського населення / Н.Г. Гравіровська, Л.М. Петречук, І.Ю. Скірда, Л.З. Ніколайчук // Сучасна гастроентерол. – 2008.- №1(39).- С. 4-6.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита (практ. рук.) / К.-П. Майер; пер.с нем.- [2-е изд.].- М.: Гэотар-мед, 2004.- 720 с.
4. Монастирський В.А. Коагуляційні дистрофії – новий, недавно відкритий вид дистрофії / В.А. Монастирський // Лікарська справа.-2009.- №1-2.- С.3-15.
5. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С.Д.Подымова.- [4-е изд.]. – М.: ОАО "Медицина," 2005.-768 с.
6. Хронические вирусные гепатиты и циррозы печени: Руководство для врачей / [А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова и др.]; под ред. А.Г. Рахмановой.- СПб: Спец Лит, 2006.- 413 с.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Квасницкая О.Б., Тимофеев В.В., Гайдичук В.С., Аджигитова Л.В.

Ключевые слова: цирроз печени, гемостаз

У больных с циррозом печени наблюдаются нарушения в системе гемостаза по типу ДВС-синдрома с признаками гипocoагуляции, которая усиливается по мере декомпенсации заболевания. Показатели фибринолитической активности крови (СФА, НФА, ФФА) могут использоваться как дополнительные критерии активности, прогрессирования, эффективности лечения цирроза печени.

Summary

CHANGES OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS DEPENDING ON STAGE OF DISEASE

Kvasnytska O.B., Timofeev V.V., Gaydychuk V.S., Adzyhitova L.V.

Key words: cirrhosis, hemostasis.

Patients with cirrhosis demonstrate the changes of homeostasis system by the type of DIC-syndrome and signs of hypocoagulation which increases in proportion as the disease decompensation. The indices of fibrinolytic blood activity (SFA, NFA, FFA) may be used as additional criteria for determining the activity, clinical development and effectiveness of cirrhosis therapy.