

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ

I.В. Трефаненко

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний некалькульозний холецистит, протеолітична система крові, прокоагулянти, антикоагулянти, кверцетин.

Значний рівень поширеності ішемічної хвороби серця (ІХС) з супутнім хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), що призводить до тривалої або тимчасової непрацездатності, зумовлює актуальність проблеми диференційованого лікування хворих [8]. У патогенезі захворювання велику роль відіграють гемодинамічні, мікроциркуляторні та реологічні чинники, порушення регуляторної дії протеолітичної системи [10]. З нею пов'язані дуже важливі захисні функції організму, такі, як гемостаз, імунні реакції, фібриноліз [4]. Є два головних компоненти протеолітичної системи: фібринолітична активність плазми та клітинний фібриноліз. Активність цієї системи контролюється головним чином білками-інгібіторами. Між системою прокоагулянтів, антикоагулянтів та системою фібринолізу існує постійна фізіологічна рівновага, чим забезпечується рідкий стан крові в судинному руслі [3].

Регуляторний механізм дії протеїназу реалізується через два типи реакцій. Перший пов'язаний з повним розщепленням білків до амінокислот, які в подальшому вступають у загальний метаболічний обмін (необмежений протеоліз). Другий зумовлений реакціями розщеплення одного або кількох специфічних пептидних зв'язків у молекулі білків, що призводить до появи активних форм білків (обмежений протеоліз) [5]. Найбільш вивчені реакції обмеженого протеолізу в плазмі крові, яка містить кілька комплексних протеолітичних систем згортання крові, фібринолізу, імуногенезу, компоненту й інших. Вони відповідають за зсідання крові, лізис тромбів, регуляцію судинного тонуусу і кров'яного тиску, утворення білкових гормонів, біологічно активних пептидів [7]. Можливість підвищення ефективності терапії та реабілітації хворих на ІХС із супутнім ХНХ багато в чому детерміновані ранньою діагностикою порушень внутрішньосудинного зсідання крові, оцінкою ступеня пору-

шення гемостазу, які не завжди виявляються в клінічній картині основного захворювання.

Мета дослідження — вивчити стан протеолітичної системи та гемостазу в крові хворих на ІХС із супутнім ХНХ та визначити можливість застосування кверцетину для корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 55 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні, та 25 практично здорових осіб, що становили контрольну групу. Пацієнти були розподілені на 4 групи за віком та діагнозом. До I групи увійшли 22 пацієнти зрілого віку з ІХС та супутнім ХНХ (середній вік — $48,2 \pm 4,2$ року); до II — 10 хворих похилого віку з ІХС та ХНХ (середній вік — $69,3 \pm 6,2$ року); до III — 8 хворих зрілого віку з ІХС (середній вік — $46,7 \pm 5,5$ року); до IV групу — 15 хворих похилого віку з ІХС (середній вік — $68,6 \pm 6,7$ року). ІХС була представлена в обох групах однаковим співвідношенням стабільної стенокардії II та III функціонального класу, ХНХ в стадії ремісії. За статевим співвідношенням групи обстежених не відрізнялися. Діагнози верифіковано лабораторно-інструментальними методами. Всім пацієнтам призначено базисне лікування (нітросорбід, корвітол, капіопрес, аспірин), а хворі I та II групи додатково отримували кверцетин по 1 г три рази на добу протягом 14 днів.

Кров для дослідження у хворих усіх груп брали з літкової вени вранці, натще, до початку та через 14 діб після лікування. Сумарну фібринолітичну активність плазми (СФА), неферментативну фібринолітичну активність (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) визначали за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна). За подібним методом встановлюють протеолітичну активність плазми крові ("Simko Ltd", Україна) за лізисом азоальбуміну (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїну (лізис великомолекулярних білків),

та азоколу (лізис колагену). З використанням реактивів згаданої фірми визначали рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), фактора Хагемана (ФХ), XIII фактора.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних про стан фібринолітичної активності плазми та гемостатичні показники свідчать, що у хворих усіх груп вони істотно відрізняються від показників у практично здорових осіб (таблиця).

Під час аналізу результатів привертає увагу той факт, що у пацієнтів з ІХС III групи достовірно зменшилися СФА ($P < 0,05$) та ФФА ($P < 0,05$). Такі зміни підтверджуються літературними даними [4], де ІХС розглядається як набута форма тромботичної хвороби. Зниження ФФА сприяє відкладанню фібрину, внаслідок чого формується фіброз та утворюються мікротромби в атеросклеротично пошкоджених судинах [7]. Навпаки, у пацієнтів I групи спостерігається підвищення СФА ($P < 0,05$) переважно за рахунок НФА ($P < 0,01$) за майже незмінної ФФА ($P > 0,5$). Таке значне підвищення фібринолітичної активності плазми пов'язане з супутньою патологією жовчовидільної системи. Поєд-

нання нозологічних форм призводить до ще більшого посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окисної модифікації білків, які своєю чергою активують неферментативний фібриноліз [11]. Слід також зауважити достовірне збільшення СФА ($P_{1-3} < 0,05$) та НФА ($P_{1-3} < 0,001$) плазми за поєданого перебігу ІХС та ХНХ порівняно з хворими на ізольовану ІХС. У II групі у хворих виявлено зниження сумарної фібринолітичної активності плазми за рахунок НФА ($P < 0,05$) та ФФА ($P < 0,01$). Отримані дані аналогічні змінам у IV групі пацієнтів без супутньої патології жовчовидільної системи — зниження НФА ($P < 0,01$) та ФФА ($P < 0,05$). Достовірної різниці між показниками в обох групах не виявлено ($P_{2-4} > 0,05$). Зниження фібринолітичної активності плазми пояснюється характерними віковими змінами, коли виникнення тромбозів найімовірніше за рахунок зниження антитромбогенної активності стінки судин, а процеси атеросклерозу посилюють тромбопластиноутворення за активації фібринстабілізуючого чинника. Таким чином, у хворих похилого віку активність фібринолітичної системи плазми крові пов'язана з процесами старіння та залежить переважно від атеросклеротичних змін при ІХС [9].

Таблиця. Показники стану системи гемостазу у хворих при ішемічній хворобі серця з супутнім хронічним некалькульозним холециститом у хворих зрілого та похилого віку ($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи зрілого віку (n=15)	Хворі на ІХС та ХНХ зрілого віку (n=22)	Хворі на ІХС зрілого віку (n=8)	P_{I-III}	Практично здорові особи похилого віку (n=10)	Хворі на ІХС та ХНХ похилого віку (n=10)	Хворі на ІХС похилого віку (n=15)	P_{II-IV}
СФА, мл/год	1,31 ± 0,08	1,58 ± 0,10*	0,99 ± 0,12*	<0,05	2,02 ± 0,08	1,23 ± 0,12*	1,01 ± 0,20*	>0,05
НФА, мл/год	0,48 ± 0,04	0,77 ± 0,05*	0,33 ± 0,08	<0,01	0,75 ± 0,03	0,55 ± 0,09*	0,37 ± 0,13*	>0,05
ФФА, мл/год	0,83 ± 0,04	0,81 ± 0,05	0,66 ± 0,07*	<0,01	1,27 ± 0,04	0,67 ± 0,13*	0,64 ± 0,14*	>0,05
Азоальбумін, мл/год	2,91 ± 0,29	4,28 ± 0,50*	4,52 ± 0,71*	<0,05	2,91 ± 0,29	4,07 ± 0,22*	4,06 ± 0,69	<0,05
Азоказеїн, мл/год	2,16 ± 0,19	4,00 ± 0,90*	4,33 ± 0,38*	<0,05	2,16 ± 0,19	4,28 ± 0,40*	4,17 ± 0,79*	<0,05
Азокол, мл/год	0,71 ± 0,07	1,03 ± 0,25	1,19 ± 0,94	>0,05	0,74 ± 0,07	1,03 ± 0,27	0,70 ± 0,32	>0,05
XIII фактор, %	101,7 ± 3,4	66,5 ± 7,20*	66,7 ± 5,4*	>0,05	93,5 ± 2,7	61,3 ± 5,4*	75,3 ± 4,2*	<0,05
АТ III, %	103,2 ± 3,9	82,5 ± 8,3*	86,8 ± 6,2*	>0,05	87,6 ± 1,7	76,9 ± 4,5*	81,7 ± 9,6	>0,05
ФХ, хв	19,4 ± 0,78	28,9 ± 3,2*	26,5 ± 2,78*	<0,05	22,0 ± 1,46	29,4 ± 3,4*	31,0 ± 5,4	<0,05
Фібриноген, г/л	3,66 ± 0,31	2,96 ± 0,70	2,77 ± 0,88*	>0,05	4,83 ± 0,39	3,88 ± 0,90*	3,51 ± 0,95	>0,05

Примітка: * — ступінь достовірності різниць показників в групах хворих відносно показників практично здорових осіб; P — ступінь достовірності різниць показників між дослідними групами хворих (P_{I-III} — між I та III групами; P_{II-IV} — між II та IV групами).

Аналізуючи дані про стан протеолітичної системи плазми крові, ми відзначили, що вона достовірно активувалася у хворих усіх чотирьох груп за рахунок підвищеного лізису низькомолекулярних ($P < 0,05$) та високомолекулярних білків ($P < 0,05$). Підвищення протеолітичної активності крові можливе за рахунок кількох механізмів: продуктів пероксидного окиснення ліпідів; підвищення активності протеаз, зниження активності інгібіторів протеаз. Протеолітичний розпад колагену достовірно не збільшувався ($P > 0,05$). Незначне підвищення колагеназної активності може призводити до порушення цілісності судинної стінки, внаслідок чого підвищується активність ФХ та збільшується ризик дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

В процесі дослідження виявлено підвищення активності системи згортання крові у хворих на ІХС. В усіх групах спостерігалось зменшення порівняно з показниками у практично здорових осіб концентрації XIII чинника, особливо в II ($P < 0,05$) та IV ($P < 0,05$) групах хворих. За нормального або підвищеного рівня фібриногену в крові збільшене використання XIII чинника може вказувати на порушення утворення його в гепатоцитах при ішемічному ураженні гепатобілярної системи [2]. В групах пацієнтів, які мали супутній ХНХ, рівень фібриногену крові майже не змінився ($P > 0,05$). З іншого боку, враховуючи значне зниження концентрації АТ III ($P < 0,05$) в групах хворих з поєднаним перебігом ІХС та ХНХ, за достовірного зростання рівня ФХ ($P < 0,05$ та $P < 0,01$) можна говорити про підвищене споживання XIII фактора.

Доцільність застосування кверцетину в групах хворих на ІХС із супутнім ХНХ обґрунтована його здатністю впливати на обмін арахідонової кислоти через пригнічення 5-ліпоксигенази (зменшення рівня тромбоксанів, лейкотриєнів), та відсутністю впливу на циклоксигеназу (збільшення рівня простагліну). Внаслідок цього зменшується дисбаланс між тромбоксанами та простаглінами, нормалізується тонус судин, зникає "реологічний синдром" [6]. Гальмування кверцетином процесів вільнорадикального окиснення ліпідів спонукало нас до вивчення його можливої пригнічувальної дії на протеолітичну активність плазми. Дослідження засвідчили добру клінічну переносність кверцетину. Побічних ефектів, які б вимагали відміни препарату й проведення фармакологічної корекції, не виявлено. Після курсу терапії у хворих зрілого віку, в яких ІХС супроводжував ХНХ, спостерігалось пригнічення СФА (до лікування — $1,58 \pm 0,1$ мл/год, після — $1,16 \pm 0,11$ мл/год, $P < 0,05$), НФА (відповідно — $0,66 \pm 0,05$ та $0,50 \pm 0,03$, $P < 0,01$), ФФА (відповідно — $0,81 \pm 0,05$ та $0,62 \pm 0,04$, $P < 0,01$), тоді як у пацієнтів похилого віку з поєднанням цих патологій, коли фібринолітична активність до терапії була нижчою ніж у контрольній групі, змін не зафіксовано ($P > 0,05$). В I групі виявлено пригнічення протеолізу за азоальбуміном (до лікування $4,28 \pm 0,50$ мл/год, після — $3,14 \pm 0,45$ мл/год, $P < 0,05$) та азоказеїном (до ліку-

вання $4,00 \pm 0,70$ мл/год, після $3,14 \pm 0,49$ мл/год, $P < 0,05$). Аналогічні зміни стосувалися хворих II групи: зменшення протеолізу за азоальбуміном до $3,29 \pm 0,31$ мл/год ($P < 0,05$) та за азоказеїном до $3,24 \pm 0,31$ мл/год ($P < 0,05$). Однак ці показники залишилися вищими за норму, що зумовлено нетривалим курсом лікування та потребою продовжити приймання препарату після виписки з лікарні. Кверцетин у комплексному лікуванні впливає на стан системи згортання крові, за рахунок зменшення рівня ФХ у крові пацієнтів I групи до $20,7 \pm 2,1$ хв ($P < 0,05$) та II групи ($P < 0,05$). Слід також зауважити збільшення XIII чинника у хворих похилого віку до $73,8 \pm 3,2\%$ ($P < 0,05$).

Отже, у хворих зрілого віку з поєднаним перебігом ІХС та ХНХ спостерігається активація протеолітичної системи за рахунок фібринолізу та протеолізу. Підвищення СФА відбувається паралельно активації системи згортання крові. Таку синхронізацію процесів можна пояснити збільшенням рівня ФХ, який через внутрішній шлях, з одного боку запускає згортання крові, з іншого, активує фібриноліз. Через те, що не збільшується рівень ФФА, не активізується плазміногеназа, що сприяє підвищенню тромбоутворення. ІХС та ХНХ належать до хвороб, які значною мірою зумовлені неконтрольованим посиленням пероксидного окиснення ліпідів [4]. Тому під впливом активних форм кисню посилюються протеолітичні властивості плазми та інактивуються інгібітори протеолізу. Ферменти протеолізу, окрім розщеплення структур білків, самі можуть посилювати утворення окиснювачів. Порушення протеїназо-інгібіторної системи зареєстровано у хворих з різними патологіями органів травлення [1], що ще більше збільшує агрегаційну здатність формених елементів крові. Можливо, активація фібринолізу призводить не тільки до фібринолізу в судинній системі, а й у жовчовидільних шляхах, що своєю чергою поглиблює порушення жовчовиділення. Підвищення активності НФА сприяє посиленню виділення лаброцитами гепарину, який потребує для виконання своєї функції АТ III. З іншого боку, внутрішній шлях активації системи згортання крові через ФХ спричинює підвищене споживання XIII фактора та виснаження АТ III. Отримані дані свідчать про другий ступінь інтенсивності постійного внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ІХС та ХНХ (А.А. Шмідта, Б.А. Кудряшова, 2000), коли спостерігається постійне підвищення інтенсивності внутрішньосудинного зсідання крові, що не виявляється особливими змінами картини основного захворювання, але потребує належної медикаментозної корекції. Тому застосування кверцетину у хворих на ІХС та ХНХ сприяє пригніченню протеолітичної активності плазми та зменшенню активності системи згортання крові. Хворим похилого віку у разі підвищення протеолітичної активності та системи згортання крові також доцільно призначати кверцетин, оскільки він не поглиблює вже пригнічений фібриноліз.

ВИСНОВКИ

1. При ішемічній хворобі серця із супутнім хронічним некалькульозним холециститом у хворих зрілого віку спостерігається збільшення фібринолітичної активності, деградації високо- та низькомолекулярних білків за активації системи згортання плазми крові, а в осіб похилого віку — знижен-

ня фібринолітичної активності плазми крові за рахунок ферментативного фібринолізу.

2. Застосування кверцетину у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним некалькульозним холециститом призводить до пригнічення протеолітичної активності плазми та зменшення активності зсідаючої системи крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я., Талалай І.В.* Протеїназо-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. *Балуда В.П.* Физиология системы гемостаза.— М.: Медицина, 1995.— 293 с.
3. *Баркаган З.С.* Введение в клиническую гемостазиологию.— М.: Ньюдиамед-Х, 1998.— 45 с.
4. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза.— К.: Здоров'я, 1993.— 343 с.
5. *Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И.* Протеолиз в норме и при патологии.— К.: Здоров'я, 1988.— 200 с.
6. *Губский Ю.И., Литвинова Н.В., Штурко-Табачкова Э.В.* Антиокислительная и антирадикальная активность антиоксидантов различных классов // Укр. биохим. журн.— 1994.— Т. 66, № 4.— С. 114—117.

7. *Казаков Ю.М., Звягинцева Л.А., Данилова Н.В. и др.* К проблеме лечения ишемической болезни сердца с сопутствующей патологией внутренних органов // Матер. VI Конгрессу кардіологів України 18—21 вересня 2000.— К.— 2000.— С. 245.

8. *Кухарчук О.Л., Кузнецов О.В.* Влияние спленектомии на ограниченный та неограниченный протеолиз у плазме крови і тканях внутрішніх органів білих щурів // Вісн. наук. досліджень.— 2001.— № 1.— С. 96—98.

9. *Рибера-Касаго Дж.М.* Старение и сердечно-сосудистая система // Клиническая геронтология.— 2000.— Т. 6, № 11—12.— С. 28—35

10. *Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H.* The pathogenesis of coronary disease and the acute coronary syndromes (second of two parts) // N. Engl. J. Med.— 1992.— № 3.— P. 326.

11. *Song R., Ricky Y.* Oxidative modification enhances lipoprotein-induced overproduction of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured vascular cells // Atherosclerosis.— 1996.— Vol. 128, N 1.— P. 1—10.

**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ
ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

И.В. Трефаненко

У больных с ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим некалькульозным холециститом отмечено повышение фибринолитической активности плазмы и активация свертывающей системы крови, которые можно корректировать назначением кверцетина.

**HEMOSTASIS SYSTEM DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
WITH CONCOMITANT CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS AND THEIR CORRECTION**

I.V. Trefanenko

In patients with concomitant course of ischemic heart disease and chronic acalculous cholecystitis the increase of plasma fibrinolytic activity and blood clotting system activation has been observed, which could be corrected with quercetin administration.