

ОСОБЛИВОСТІ ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇЇ СТАДІЇ

Цереброваскулярні захворювання становлять провідну причину інвалідизації та смертності населення як в Україні, так і в усьому світі [1]. На сьогодні не викликає сумніву існування причинно-наслідкового зв'язку між наявністю цукрового діабету (ЦД) й високим ризиком розвитку розладів мозкового кровообігу, у тому числі дисциркуляторної енцефалопатії та судинної деменції [4, 5]. За визначенням ВООЗ, ЦД останнім часом набуває ознак неінфекційної епідемії. На сьогодні в усьому світі налічується 240 млн хворих на ЦД, а до 2030 р. ця кількість зросте до 330, а можливо, й до 500 млн. Станом на 1.01.2007 р. в Україні зареєстровано 1 048 375 хворих на ЦД, що становить 2242,6 випадків на 100 тис. населення [6]. Внаслідок цього надзвичайно гостро стоїть питання зростання поширеності хронічних ускладнень ЦД, вивчення механізмів їх виникнення, діагностичних особливостей та розробки ефективних засобів лікування та профілактики.

Ураження центральної нервової системи за ЦД виникають внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються діабетичною енцефалопатією (ДЕ) [2].

Численні дослідження показали, що ключовими патогенетичними ланцюгами розвитку ДЕ є гіперглікемія, гіперінсулінемія (ендо-, екзогенна), інсулінова резистентність, які ведуть до порушення метаболізму міоїнозиту, активації сорбітолового шляху, посилення неферментативного глікозилювання білків, тканинної гіпоксії, гіперпродукції інсуліноподібних та інших факторів росту на тлі гемодинамічних змін, порушень вуглеводного, ліпідного, білкового обміну тощо [4, 6].

Порушення системи гемостазу за ЦД проявляються зростанням внаслідок хронічної гіперглікемії тромбогенних властивостей крові. Так, численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що за ЦД має місце збільшення концентрацій факторів коагуляції — таких, як інгібітор активатора плазміногену, фактор фон Віллебранда, фібриноген, фактор VII і комплекс тромбін-антитромбін, особливо у зв'язку з патологією

великих і дрібних судин із недостатнім контролем глікемії [10]. Рівні цих факторів, особливо фібриногену, фактора VII і комплексів тромбін-антитромбін мають ключове значення для збереження початкового матриксу згустку після перетворення фібриногену у фібрин у місці ушкодження ендотелію [7]. Крім того, у хворих на ЦД посилені агрегація й адгезія тромбоцитів [11], що пов'язано зі значним підвищенням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію в цих клітинах, посиленням обігу фосфоінозитиду й фосфорилляції легких ланцюгів міозину. Також доведено, що на тлі ЦД відбувається порушення процесу ослаблення утворення згустку та гальмування фібринолізу [7].

Проте питання особливостей показників плазматичного фібринолізу та протеолізу у хворих на ДЕ залежно від її стадії залишається поза увагою дослідників.

Мета нашого дослідження полягала у з'ясуванні особливостей показників фібринолітичного потенціалу та протеолітичної активності плазми крові хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії.

Для цього було обстежено 80 осіб (65 хворих на ДЕ, що перебували на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні та 25 практично здорових осіб, що склали контрольну групу). ДЕ I стадії було діагностовано у 23, II — у 25, III — у 17 пацієнтів.

Діагноз ДЕ встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик. Протеолітичну і фібринолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи азосубстрати фірми «Simko» Ltd. (Україна): азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) і азокол (лізис колагену) [3].

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat із використанням t-критерію Стьюдента.

Проведене дослідження показало, що за ДЕ відбуваються порушення фібринолітичного потенціалу крові хворих за рахунок зниження частки ензиматичного лізису фібрину (на 24,7 %), у той час як показники сумарної та неферментативної фібринолітичної активності не зазнавали вірогідних змін щодо контролю (табл. 1).

Водночас, аналіз показників плазмового фібринолізу впродовж стадій розвитку ДЕ виявив відмінності у характері його змін залежно від глибини патологічного процесу.

Так, у хворих на ДЕ I стадії відмічалось зростання сумарної фібринолітичної активності за рахунок низькопродуктивного неферментативного фібринолізу (на 15,1 % та на 38,5 % відповідно), у той час як частка ензиматичного лізису фібрину вірогідно не відрізнялася від групи практично здорових осіб. Виявлені зміни, вочевидь, можна розцінювати як компенсаторну реакцію у відповідь на зростання тромбогенних властивостей крові. Адже неферментативний фібриноліз не інгібується плазмами, у зв'язку з чим він здатний урівноважувати субклінічні порушення у системі гемостазу.

II стадія ДЕ характеризувалася вірогідним зниженням ферментативної фібринолітичної активності (на 24,7 %) на тлі незмінних показників сумарного та неферментативного фібринолізу, що, на нашу думку, свідчить

не про їхню нормалізацію, а скоріше, про виснаження компенсаторних механізмів системи гемостазу.

Це припущення підтверджується під час аналізу показників плазмового фібринолізу за ДЕ III стадії. У пацієнтів цієї групи відмічалось суттєве зниження сумарної фібринолітичної активності на 43,8 % як за рахунок пригнічення неензиматичного (на 32,3 %), так й ензиматичного (у 2,1 рази) лізису фібрину з високим ($P_1 \leq 0,001$) ступенем вірогідності.

Виявлені зміни є наслідком неферментативного глікозилювання білкових макромолекул за хронічної гіперглікемії, що охоплює переважно білкові елементи протизгортальної системи [8]. Крім того, інгібуючи фібриноліз, підвищені рівні ліпопротеїду (а) здатні затримати тромболізис і сприяти прогресуванню бляшки [10]. Також внаслідок стимуляції вироблення інгібітору активатора плазміногену, особливо за ЦД типу 2, зменшується генерація плазміну з плазміногену і тим самим уповільнюється швидкість розщеплювання фібрину, знижуючи фібриноліз та збільшуючи фібриногену [8]. Це сприяє тромбоутворенню та ремоделюванню судин, появі атеросклеротичних бляшок і, як наслідок, прогресуванню енцефалопатії.

Дослідження особливостей протеолітичної активності плазми крові за ДЕ виявило вірогідне зниження лізису низькомолекулярних білків на 21,7 % на тлі зростання на 16,9 % лізису колагену. Показник протеолітичної деградації високомолекулярних білків не зазнавав вірогідних змін щодо контролю (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика показників фібринолітичного потенціалу крові хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від її стадії ($M \pm m$)

Показники	Група, кількість обстежених	Контроль ($M \pm m$) n = 25	ДЕ ($M \pm m$) n = 65	ДЕ I стадії ($M \pm m$) n = 23	ДЕ II стадії ($M \pm m$) n = 25	ДЕ III стадії ($M \pm m$) n = 17
Сумарний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год		1,46 ± 0,06	1,30 ± 0,05 $P_1 > 0,05$	1,68 ± 0,06 $P_1 \leq 0,05$	1,29 ± 0,06 $P_1 > 0,05; P_2 \leq 0,001$	0,82 ± 0,06 $P_1 \leq 0,001; P_2 \leq 0,001; P_3 \leq 0,001$
Неферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год		0,65 ± 0,04	0,69 ± 0,03 $P_1 > 0,05$	0,90 ± 0,05 $P_1 \leq 0,001$	0,67 ± 0,04 $P_1 > 0,05; P_2 \leq 0,001$	0,44 ± 0,03 $P_1 \leq 0,001; P_2 \leq 0,001; P_3 \leq 0,001$
Ферментативний фібриноліз, мкг азофібрину/мл за год		0,81 ± 0,04	0,61 ± 0,03 $P_1 \leq 0,001$	0,78 ± 0,03 $P_1 > 0,05$	0,61 ± 0,03 $P_1 \leq 0,001; P_2 \leq 0,001$	0,38 ± 0,03 $P_1 \leq 0,001; P_2 \leq 0,001; P_3 \leq 0,001$

Примітка. У таблицях P_1 — вірогідність змін щодо контролю; P_2 — вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ I-ї стадії; P_3 — вірогідність змін щодо групи хворих на ДЕ II-ї стадії

Таблиця 2

Характеристика показників протеолітичної активності крові хворих на діабетичну енцефалопатію залежно її стадії ($M \pm m$)

Показники	Група, кількість обстежених	Контроль ($M \pm m$) n = 25	ДЕ ($M \pm m$) n = 65	ДЕ I стадії ($M \pm m$) n = 23	ДЕ II стадії ($M \pm m$) n = 25	ДЕ III стадії ($M \pm m$) n = 17
Лізіс низькомолекулярних білків, мкг азоальбуміну/мл за год		2,40 ± 0,09	1,88 ± 0,08 $P_1 \leq 0,001$	2,14 ± 0,13 $P_1 > 0,05$	1,91 ± 0,12 $P_1 \leq 0,01; P_2 > 0,05$	1,47 ± 0,10 $P_1 \leq 0,001; P_2 \leq 0,001; P_3 \leq 0,05$
Лізіс високомолекулярних білків, мкг азоказеїну/мл за год		1,70 ± 0,06	1,52 ± 0,06 $P_1 > 0,05$	1,63 ± 0,09 $P_1 > 0,05$	1,49 ± 0,11 $P_1 > 0,05; P_2 > 0,05$	1,41 ± 0,09 $P_1 < 0,01; P_2 > 0,05; P_3 > 0,05$
Лізіс колагену, мкг азоколу/мл за год		0,71 ± 0,03	0,83 ± 0,04 $P_1 \leq 0,05$	0,72 ± 0,04 $P_1 > 0,05$	0,78 ± 0,04 $P_1 > 0,05; P_2 > 0,05$	1,08 ± 0,09 $P_1 \leq 0,001; P_2 < 0,001; P_3 < 0,01$

Водночас на I стадії захворювання показники протеолітичної активності вірогідно не відрізнялися від групи здорових осіб. У пацієнтів з ДЕ II стадії реєструвалося вірогідне зниження лізису низькомолекулярних білків на 20,4 %. ДЕ III стадії характеризувалася найбільш глибокими змінами з боку плазмового протеолізу, що проявлялося вірогідним зниженням показників протеолітичної деградації як низько-, так і високомолекулярних білків (на 38,8 % та на 17,1 % відповідно) із одночасним вірогідним зростанням (на 52,1 %) колагенолітичної активності крові.

Така картина, на нашу думку, пояснюється зростанням за ЦД альфа-2-макроглобуліну, що є інгібітором ендопептидаз. Це веде до гальмування протеолітичної деградації білків у досліджуваних пацієнтів [8].

Зростання лізису колагену вказує на зростання колагеназної активності і може бути свідченням активації процесів дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Наявність нестабільних (або здатних до «вибухів») бляшок є характерною ознакою діабетичних макроангіопатій [10].

Загальновідомо, що стабільність бляшки залежить від стійкості фіброзної покривки і визначається швидкістю синтезу та руйнування колагену. Процес синтезу останнього здійснюється шляхом заміни фібрину на колаген за рахунок реалізації макрофагально-фібробластичної взаємодії. Підвищена схильність до тромбозу внаслідок зниження фібринолізу, пригнічення протеолітичної активності сприяють дисбалансу між протеолізом і колагеногенезом з підсиленням останнього і подальшим розвитком фіброзної покривки атеросклеротичної бляшки [2]. Проте, під впливом фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-1, які виділяються макрофагами в зоні інфільтрації, зростає колагеназна активність, забезпечуючи лізис колагену та дестабілізацію бляшок [8]. Це, у свою чергу, значно підвищує ризик тромботичних ускладнень за ЦД, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) на тлі ДЕ. Оскільки значна кількість хворих на ДЕ III стадії мала в анамнезі ГПМК, зростання колагеназної активності може вказувати на розвиток процесів дестабілізації атеросклеротичних бляшок у пацієнтів цієї групи.

Таким чином, у хворих на діабетичну енцефалопатію відбуваються патологічні зміни з боку фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові. На початкових стадіях захворювання зростає сумарна фібринолітична активність за рахунок частки неензиматичного

лізису фібрину із подальшим пригніченням показників фібринолітичного потенціалу крові при прогресуванні захворювання. Це супроводжується гальмуванням процесів протеолітичної деградації білків з одночасною активацією лізису колагену, що вказує на активацію процесів дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Збільшення колагенолітичної активності, на нашу думку, може розцінюватися як несприятлива прогностична ознака розвитку гострих судинних подій. Виявлені порушення прогресують із стадіями розвитку енцефалопатії.

Список літератури

1. Волошин П. В., Міщенко Т. С., Дмитрієва О. В. Судинна деменція // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5 (11). — С. 36—39.
2. Куликова А. Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете (обзор литературы) // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 3. — С. 115—119.
3. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. — Одеса, 1996. — 37 с.
4. Маньковский Б. Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете — клинические проявления и лечение // Журнал практич. врача. — 2003. — № 1. — С. 27—32.
5. Мищенко Т. С., Здесенко И. В. Нейрометаболическая терапия цереброваскулярных нарушений у лиц с сахарным диабетом 2 типа // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 3 (48). — С. 23—28.
6. Паньків В. І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання // Практична ангіологія. — 2007. — № 1 (6). — С. 4—10.
7. Alessi M.-C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes, and Consequences // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26(10). — P. 2200—2207.
8. Angiolillo D. J., Bernardo E., Ramirez C. Insulin Therapy is associated with platelet Dysfunction and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus on dual oral antiplatelet Treatment // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48, № 2. — P. 298—304.
9. Fisher M. Diabetes and atherogenesis // Heart. — 2004. — Vol. 90. — P. 336—340.
10. Masatoshi J., Hirondou J., Yoshihide A. Serum matrix metalloproteinase-3 in systemic sclerosis // Arch Dermatol. Res. — 2004. — Vol. 296. — P. 25—29.
11. Meigs J. B., O'Donnell Ch. J., Tofler G. H. Haemostatic Markers of Endothelial Dysfunction and Risk of Incident Type 2 Diabetes: The Framingham Offspring Study // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 530—537.
12. Santilli F., Davi G., Consoli A. Thromboxane-Dependent CD40 Ligand Release in Type 2 Diabetes Mellitus // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — № 47. — P. 391—397.

Надійшла до редакції 3.10.2007 р.

Н. В. Пашковская

Особенности фибринолитического потенциала и протеолитической активности плазмы крови больных диабетической энцефалопатией в зависимости от ее стадии

Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы)

Исследованы особенности показателей плазменного фибринолиза и протеолиза у больных с диабетической энцефалопатией. Установлено угнетение плазменного фибринолитического потенциала и торможение процессов лизиса белков. Это сопровождалось активацией лизиса коллагена, что указывает на интенсивность процессов дестабилизации церебральных атеросклеротических бляшек. Выявленные изменения прогрессировали со стадиями развития энцефалопатии.

N. V. Pashkovska

Peculiarities of indices of plasma fibrinolysis and proteolysis in patients with diabetic encephalopathy dependent on its stage

Bukovina State Medical University (Chernivtsi)

The peculiarities of the indices of plasma fibrinolysis and proteolysis were studied in patients with diabetic encephalopathy.

The inhibition of plasma fibrinolytic potential was established and the processes of lysis of proteins were inhibited. It accompanied with the activation of collagenolysis, that indicated the intensity of destabilization of cerebral atherosclerotic plaque. The detected changes progressed with the stage of encephalopathy.