

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕПАРИНА С РАЗЛИЧНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССОЙ

Е. В. Колодченко (Киев)

Нами обследовано 40 больных с нестабильной стенокардией (НС), которые поступили в клинику в первые 12 ч от начала ишемических проявлений. В зависимости от вида терапии пациенты разделены на две группы. Первая (24 чел.) получала ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 160–325 мг/сут и стандартный гепарин в рекомендованных дозах, вторая (16 чел.) — комбинацию АСК и низкомолекулярного гепарина (НМГ) — надропарина кальция в дозе 0,1 мг/кг/сут. Установлено, что антикоагулянтное лечение разными формами гепарина при позитивной динамике общей свертывающей активности крови приводит к неоднозначным изменениям в системе фибринолиза. Введение стандартного гепарина сопровождается значительным истощением антитромбиновой активности крови и угнетением фибринолиза, что особенно опасно в артериальном бассейне. При этом введение НМГ (надропарина кальция) позволяет предотвратить негативные последствия и, наоборот, вызывает интенсификацию фибринолиза в артерии, что наиболее проявляется на 10-й день заболевания. Можно сделать вывод о более благоприятном влиянии НМГ на систему гемостаза вообще и на ее фибринолитическое звено в частности, что при особенностях механизма действия НМГ с направленностью на артериальную кровь делает эту группу антикоагулянтов препаратами выбора при развитии НС.

CHANGES IN THE ARTERIAL BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA ON VARYING MOLECULAR WEIGHT HEPARINS

Ye. V. Kolodchenko (Kyiv)

As many as 40 patients with unstable angina (UA) were examined having been admitted into the clinic during the first twelve hours from the onset of ischemic manifestations. Depending on the type of therapy instituted, the patients were divided into two groups. Group I patients ($n=24$) received acetylsalicylic acid (ASA), 160–325 mg daily, and a standard heparin in prescribed doses, group II patients ($n=16$) was placed on a combination of ASA plus low-molecular heparin (LMH), nadroparin calcii, 0,1 mg/kg daily. It has been found out that anticoagulant treatment with different forms of heparin with a positive dynamics of general coagulating activity of the blood results in distinct changes in the system of fibrinolysis. Administration of a standard heparin is accompanied by exhaustion of the antithrombin activity of the blood and depression of fibrinolysis, which event comes to be especially dangerous in the arterial vessels. LMH (nadroparin calcii) therapy allows the negative sequelae to be prevented, and, quite the reverse, effects an intensification of fibrinolysis in the artery, this being particularly manifest at day 10 of the illness. A conclusion suggests itself that LMH has a beneficial effect on the system of hemostasis in general and on its fibrinolytic link in particular. Taking into account that the mechanism of action of LMH is toward the arterial blood, the above group of anticoagulants can be regarded as drugs of choice in those settings involving development of UA.

УДК 616.33+616.342]-002.44-053.9-085.35:616.15

Надійшла 05.12.2000

О. І. ФЕДІВ (Чернівці)

ВПЛИВ “ВОБЕНЗИМУ®” НА СТАН ПРОТЕЇНАЗНО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА І ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

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

Виразкова хвороба (ВХ) у хворих похилого і старечого віку характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, атипичним перебігом, частим виникненням ускладнень та супутньої патології [5, 12, 15]. З віком збільшується ступінь обсіменіння слизової оболонки (СО) шлунка *Helicobacter pylori*, що відіграє важливу роль в патогенезі ВХ [14].

У виникненні та рецидивуванні ВХ у осіб похилого і старечого віку значну роль відіграє також неконтрольоване підсилення процесів вільнорадикального окислення [5], тим більше, що у здорових людей в цьому віці інтен-

сивність вільнорадикальних процесів підвищена, а компенсаторні механізми протирадикального захисту функціонують недостатньо, що пов'язано, зокрема, із зниженням вмісту ретинолу, аскорбінової кислоти, токоферолу ацетату і відновленого глутатіону [2, 5, 8].

Відомо, що в осіб похилого та старечого віку різко підсилюються також процеси окислювальної модифікації білків (ОМБ). Рівень ОМБ збільшується при різноманітних захворюваннях і старінні. Акумуляція модифікованих білків призводить до порушення клітинних функцій та розриву регуляторних ланок. У більшості випадків окислативно модифіковані протеїни видаляються з організму шляхом протеолітичної деградації. Зменшення ефективності протеолізу спричинює їх накопичення в клітинах і позаклітинному матриксі [8, 16]. А. М. Cuervo, J. F. Dice [13] стверджують, що старіння організму асоціюється з прогресуючим послабленням функціонування різноманітних протеолітичних систем (убіквітиново-протеасомної системи, кальпаїнів, лізосомальних протеаз та ін.) [13].

Дані літератури щодо вивчення значення процесів протеолізу у виникненні ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) дискусійні і стосуються в основному змін протеолітичної активності шлункового вмісту [10]. Лише поодинокі праці присвячені питанню вивчення стану протеїназно-інгібіторної системи крові у хворих на ВХ [11]. У зв'язку з цим цікаве вивчення особливостей порушень процесів протеолізу та інгібіторної системи крові залежно від інтенсивності ОМБ при ВХ, особливо в осіб похилого і старечого віку та пошук шляхів їх корекції, що й стало метою даного дослідження.

Дослідження проведено у 31 хворого на ВХ шлунка та ДПК віком від 60 до 82 років з тривалістю захворювання від 3 до 35 років. У всіх обстежених ВХ супроводжувалась супутнім ураженням гепатобіліарної системи — ГБС (хронічним неспецифічним реактивним гепатитом, хронічним холециститом, холангітом). Обстежено також 9 практично здорових осіб.

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) [6]. Досліджували також концентрацію α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІІ) в плазмі крові [3], вміст α_2 -макроглобуліну (α_2 МГ) [3] в сироватці крові. Інтенсивність ОМБ сироватки крові визначали за методом О. Є. Дубіної та співавт. [4] у модифікації І. Ф. Мецишена [7]. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону (ДНФГ). Паралельно досліджували вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) і фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β) в сироватці крові з використанням наборів реагентів "ProCon IL-1 β ", "ProCon TNF α " (ООО "Протеиновый контур", Росія) та "Quantikine[®]" (R&D Systems, Inc., США) на імуноферментному аналізаторі "Униплан-М" (Росія).

Дослідження проводили в період загострення захворювання до початку лікування і в динаміці (через 3–5 тиж від початку лікування).

Залежно від проведеного лікування хворих розподілили на три групи. Пацієнти І основної групи (7 осіб) на фоні диференційованої базисної терапії (квamatел по 40 мг 2 рази на добу протягом 2 тиж, у подальшому — по 40 мг на ніч; амоксицилін — по 1000 мг 2 рази на добу протягом 1 тиж; метронідазол — по 0,25 г 4 рази на добу протягом 1 тиж; антиагреганти, транквілізатори і седативні препарати при необхідності) отримували препарат "Вобензим[®]" (MUCOS Pharma GmbH&Co.) — по 3 драже 3 рази на добу до їди, запиваючи 200 мл води (з 1-го по 20-й день лікування). Хворим ІІ основної групи призначали "Вобензим[®]" по 3 драже 3 рази на добу і ербісол (ООО "ЭРБИС", м. Київ, Україна) по 4 мл внутрішньом'язово перед сном через 2–3 год після їди (з 1-го по 20-й день лікування). До контрольної групи (15 осіб) ввійшли пацієнти, яким призначали базисну терапію без "Вобензиму[®]" та ербісолу. Статистичну обробку результатів проводили на РС IBM 586 за програмою "STATISTICA 5.0".

Встановлено, що під час загострення ВХ у хворих похилого та старечого віку відбувається зниження протеолітичної активності плазми крові (таблиця). Про це свідчить зменшення лізису азоальбуміну на 24,8–29,4% ($P < 0,01$),

Показники протеїназно-інгібіторної та окислювальної модифікації білків при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки в динаміці лікування препаратом "Вобензин®" (M±m)

Показники	Групи обстежених хворих на виразкову хворобу						
	Здорові (n=9)	Базисна терапія (контрольна група) (n=15)		"Вобензин®" (I-ша основна група) (n=7)		"Вобензин®" + ербісол (2-га основна група) (n=9)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування
Лізіс азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл за 1 год	2,38±0,1	1,74±0,09 ¹	2,04±0,10 ^{1,2}	1,68±0,14 ¹	2,71±0,19 ^{2,3}	1,79±0,11 ¹	2,47±0,11 ^{2,3}
Лізіс азоказеїну, E ₄₄₀ /мл за 1 год	1,73±0,08	1,21±0,06 ¹	1,49±0,05 ^{1,2}	1,12±0,10 ¹	1,95±0,10 ^{2,3}	1,18±0,09 ¹	1,72±0,0,17 ^{2,3}
Лізіс азоколу, E ₄₄₀ /мл за 1 год	0,95±0,06	1,67±0,10 ¹	1,34±0,07 ^{1,2}	1,59±0,12 ¹	1,25±0,08 ^{1,2}	1,62±0,08 ¹	1,01±0,05 ²⁻⁴
Вміст α ₁ -інгібітору протеїназ, мкмоль/л	36,87±1,22	33,97±1,84	37,52±2,08	34,25±1,71	36,48±2,23	33,46±2,02	40,91±2,87
Вміст α ₂ -макроглобуліну, мкмоль/л	2,31±0,14	1,69±0,11 ¹	1,88±0,10 ¹	1,62±0,15 ¹	2,17±0,11 ²	1,70±0,12 ¹	2,56±0,16 ²⁻⁴
Вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру (370 нм), ммоль ДНФГ/г білка	2,09±0,12	3,36±0,14 ¹	2,75±0,11 ^{1,2}	3,42±0,18 ¹	2,41±0,09 ¹⁻³	3,24±0,21 ¹	1,83±0,0,7 ²⁻⁴
Вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру (430 нм) о.о.г. ДНФГ/г білка	18,37±0,71	26,42±1,39 ¹	22,56±1,23 ^{1,2}	25,78±1,76 ¹	20,95±1,01 ²	26,32±1,43 ¹	17,68±0,84 ²⁻⁴

Примітка. 1 — відмінності достовірні (P<0,001-0,05) порівняно з групою здорових осіб; 2 — відмінності достовірні (P<0,001-0,05) між показниками до і після лікування; 3 — відмінності достовірні (P<0,001-0,05) між показниками в контрольній та основних групах; 4 — відмінності достовірні (P<0,001-0,05) між показниками в I та II основних групах.

лізісу азоказеїну — на 30,1-35,3% (P<0,001). Разом з тим у хворих на ВХ спостерігалось достовірне підвищення порівняно з нормальними показниками колагенолітичної активності крові (лізіс азоколу збільшився на 67,4-75,8%; P<0,001).

Аналіз результатів дослідження процесів ОМБ показав, що рецидив захворювання супроводжувався підвищенням рівня альдегідо- і кетонпохідних нейтрального (на 55-63,6%) та основного характеру (на 36-43,3%) порівняно з віковою нормою (P<0,001). При визначенні рівня інгібіторів протеолізу виявлено, що концентрація α₂-МГ у сироватці крові хворих на ВХ до лікування знижувалась на 35,9-42,6% (P<0,01). Зміни вмісту α₂-ІІ в плазмі крові були недостовірними, хоча спостерігалась тенденція до його зменшення порівняно з віковою нормою (P>0,05). Встановлено тісний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем лізісу азоальбуміну та вмістом альдегідо- і кетонпохідних нейтрального (r=-0,73; P<0,05) й основного характеру (r=-0,65; P<0,05). Аналогічними були зв'язки між показниками лізісу високомолекулярних білків, вмістом α₂-МГ та інтенсивністю ОМБ у сироватці крові.

Отже, результати проведених досліджень дають можливість стверджувати, що у хворих похилого та старечого віку ВХ супроводжується зниженням протеолітичної активності плазми крові, внаслідок чого порушується протеоліз оксидативно модифікованих білків. Підсилення інтенсивності ОМБ, напевно, призводить також до зменшення продукції інгібіторів протеолізу.

Виявлене нами зниження рівня α₂-МГ спричинює порушення клітинного росту, диференціацію клітин, метаболізм сполучної тканини, модуляцію активності різноманітних цитокінів (інтерлейкінів, факторів росту), регуляцію синтезу NO макрофагами [1, 3, 9]. Зокрема, це підтверджується підвищенням колагенолітичної активності крові при ВХ у хворих похилого й старечого віку,

яке призводить до зростання ступеня деградації колагену в позаклітинному сполучнотканинному матриксі СО шлунка та ДПК і виникненням внаслідок цього виразкового дефекту. Причиною підсилення колагенолізу може бути підвищення рівня прозапальних цитокінів на фоні зменшення концентрації цитокінів протизапальної дії. За отриманими даними, у хворих на ВХ похилого та старечого віку спостерігається достовірно підвищення в сироватці крові вмісту ІЛ-1 β до (61,06 \pm 2,39) пг/мл, у здорових — (51,48 \pm 2,07) пг/мл ($P < 0,05$) та ФНП- α — до (58,61 \pm 2,74) пг/мл, у здорових — (45,36 \pm 1,41) пг/мл ($P < 0,05$). Паралельно зменшувалась концентрація ТФР- β до (4,61 \pm 0,37) нг/мл, у здорових — (6,99 \pm 0,45) нг/мл.

Відомо, що важливу роль у підтриманні гомеостазу в організмі відіграє печінка, в якій синтезуються інгібітори протеолізу, а також більшість ферментів. У зв'язку з цим виявлені при ВХ у хворих похилого та старечого віку порушення можуть поглиблюватися внаслідок наявності у них супутнього ураження ГБС.

Наступним етапом дослідження було вивчення ефективності призначення на фоні базисної диференційованої терапії "Вобензимом[®]". Встановлено, що у хворих обох основних груп після лікування відбувалось підвищення лізису низько- та високомолекулярних білкових субстанцій, про що свідчить збільшення показників лізису азоальбуміну та азоказеїну до рівня, який достовірно не відрізнявся від нормального. В контрольній групі хворих зазначені показники збільшувались в меншій мірі і достовірно відрізнялись від норми наприкінці лікування. Щодо колагенолітичної активності крові, то слід відмітити, що лізис азоколу після лікування нормалізувався лише при одночасному застосуванні "Вобензиму[®]" та ербісолу. В I основній групі даний показник знижався на 21,4%, в контрольній групі — на 19,8%. При цьому відмінності між показниками до і після лікування були достовірними ($P < 0,05$).

Виявлено також, що при проведенні лише базисної терапії вміст альдегідо- та кетоніо-похідних в сироватці крові залишався достовірно підвищеним відносно показників у здорових (похідні нейтрального характеру знижувались тільки на 25,3%, основного характеру — на 14,6%). Відповідно зниженням на заключному етапі дослідження у даній групі пацієнтів був рівень α_2 -МГ (на 18,6%, $P < 0,05$).

Застосування "Вобензиму[®]" не забезпечило повної нормалізації зазначених показників, хоча рівень їх після лікування достовірно ($P < 0,05$) відрізнявся від такого у контрольній групі (див. таблицю). Включення до лікувального комплексу "Вобензиму[®]" і ербісолу сприяло зниженню показників ОМБ та підвищенню концентрації α_2 -МГ до рівня вікової норми. При цьому вміст α_1 -ІІІ у всіх групах хворих на обох етапах дослідження достовірно не відрізнявся від нормального і лише в II основній групі спостерігалась виражена тенденція до його підвищення після лікування (на 10,9%, $P > 0,05$). Після лікування відмічалось також зниження концентрації ІЛ-1 β та ФНП- α в сироватці крові (на 5,4 і 11,3% — в контрольній групі, на 15,6 і 19,9% — в I основній групі, на 28,7 і 22,5% — в II основній групі відповідно). Разом з тим підвищувався вміст ТФР- β (в 1,3 раза при призначенні базисної терапії, в 1,6 раза при застосуванні "Вобензиму[®]", в 1,7 раза при поєднанні останнього та ербісолу).

Отже, при ВХ у хворих похилого та старечого віку введення до лікувального комплексу "Вобензиму[®]" та ербісолу сприяє вираженому зниженню вмісту прозапальних цитокінів, покращанню процесів необмеженого протеолізу в крові, що призводить до зменшення нагромадження в крові продуктів ОМБ внаслідок збільшення їх розщеплення та виведення з кров'яного русла. Разом з тим це може зумовлювати підсилення синтезу інгібіторів протеолізу, зменшення колагенолітичної активності крові. Важливу роль у покращанні метаболічних процесів в динаміці лікування даними лікарськими засобами може відігравати підсилення продукції ТФР- β , який, як відомо, спричинює підсилення синтезу вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини. Зазначені зміни сприяють встановленню рівноваги між ана- та катаболічними процесами в організмі хворих на ВХ. При цьому створюються необхідні умови для загоєння виразкового дефекту, що й підтверджується даними езофагогастродуоденоскопії (через 25–30 днів після початку лікування утворення

рубця зафіксовано у 65% хворих контрольної групи, у 87% пацієнтів I основної групи, у 91% пацієнтів II основної групи).

Таким чином, порушення стану протеїназно-інгібіторної системи крові, які призводять до нагромадження оксидативно модифікованих білків у кров'яному руслі, відіграють важливу роль у патогенезі ВХ шлунка та ДПК у хворих похилого та старечого віку. Виявлені при цьому зміни протеолітичної активності крові та вмісту α_2 -макроглобуліну в сироватці крові можуть бути також наслідком порушення балансу між продукцією прозапальних (ІЛ-1 β та ФНП α) та протизапальних (ТФР- β) цитокінів.

Враховуючи зазначене вище, вважаємо за доцільне призначати хворим на ВХ шлунка і ДПК похилого та старечого віку (зокрема, за наявності супутнього ураження ГБС) на фоні диференційованої базисної терапії "Вобензим[®]" та ербісол, які виявляють позитивний вплив на протеїназно-інгібіторну систему крові, цитокінову регуляцію, сприяючи таким чином зменшенню інтенсивності процесів окислювальної модифікації білків.

Список літератури

1. Бабак О. Я., Талалай І. В. // Бук. мед. вісн. — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 214–218.
2. Барабой В. А., Сутковой Д. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. Ю. А. Зозули. — К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. — Ч. 1. — 202 с.
3. Веремеенко К. Н., Голобородько О. П., Кизим А. И. Протеолиз в норме и при патологии. — К.: Здоровья, 1988. — 200 с.
4. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А., Поротов И. Г. // Вопр. мед. химии. — 1995. — Т. 41, № 1. — С. 24–26.
5. Коломоец М. Ю. Клиническое и патогенетическое обоснование реабилитационно-этапного лечения язвенной болезни с сопутствующим поражением гепатобилиарной системы, кишечника у больных различного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1992. — 49 с.
6. 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. — Одеса, 1996. — 37 с.
7. Мещишен І. Ф. // Бук. мед. вісн. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 156–158.
8. Мещишен І. Ф., Польовий В. П. // Там само. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 196–205.
9. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред. К. Н. Веремеенко, В. Н. Коваленко. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
10. Старостенко И. Н., Прейгель И. А. // Клини. медицина. — 1992. — Т. 70, № 2. — С. 81–84.
11. Талалай І. В. // Укр. терапевт. журн. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 22–24.
12. Borum M. L. // Clin. Geriatr. Med. — 1999. — Vol. 15, N 3. — P. 457–471.
13. Cuervo A. M., Dice J. F. // Front. in Biosc. — 1998. — Vol. 3. — P. d25–d43.
14. Pilotto A., Franceschi M., Valerio G. et al. // Age Ageing. — 1999. — Vol. 28, N 4. — P. 412–413.
15. Seinela L., Ahvenainen J. // Gerontology. — 2000. — Vol. 46, N 5. — P. 271–275.
16. Stadtman E. R., Levine R. L. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — N 899. — P. 191–208.

ВЛИЯНИЕ "ВОБЭНЗИМА[®]" НА СОСТОЯНИЕ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А. И. Федив (Черновцы)

Исследования проведены у 31 больного язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 60 до 82 лет. Установлено, что обострение заболевания сопровождается уменьшением лизиса азоальбумина (низкомолекулярных белков) и азоказеина (высокомолекулярных белков), концентрации α_2 -макроглобулина в сыворотке крови при увеличении лизиса азокола (колагенолитической активности крови) и содержания альдегидо- и кетонпроизводных в сыворотке крови. Назначение на фоне дифференцированной базисной терапии "Вобэнзима[®]" и эрбисола способствует улучшению состояния протеиназно-ингибиторной системы крови, уменьшению интенсивности процессов окислительной модификации белков.

EFFECTS OF "WOBENZYM[®]" ON THE BLOOD PROTEINASE-INHIBITORY SYSTEM IN THE ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH GASTRIC AND DUODENAL PEPTIC ULCER

A. I. Fediv (Chernovtsy)

The studies were made in 31 patient with gastric and duodenal peptic ulcer aged from 60 to 82 years. It has been ascertained that exacerbation of the condition is accompanied by decline in

the lysis of azoalbumin (low-molecular proteins), by a decrease in the blood serum concentration of α_2 -macroglobulin in the presence of an increased lysis of azocol (collagenolytic activity of the blood) and the blood serum content of aldehyde- and ketone derivatives. Administration of wobenzym and erbisol against the background of a differentiated basic therapy makes for improvement of the condition of the blood proteinase-inhibitory system, with the protein oxidative modification processes being on the decrease.