

С. В. Коваленко, А. Е. Дорофєєв

АКТИВНІСТЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТА ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ*Буковинський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

На сьогодні, при сучасному епідеміологічному характері поширеності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА), відсутній єдиний погляд на патогенетичні механізми розвитку хронічного запального процесу в бронхолегеновому апараті, що перешкоджає розробці раціонального алгоритму лікування та профілактики прогресування незворотної бронхіальної обструкції та ремоделювання бронхів [6, 8, 11]. Розлади в системі мікроциркуляції є одними з провідних чинників, які впливають на перебіг і прогресування бронхообструктивної патології (БОП), що зумовлено важливим вкладом гемостазіологічних змін у здійснення транспортних функцій та реалізації транскapілярного обміну, забезпечення тканин необхідними для життєдіяльності пластичним та енергетичним матеріалом [5, 7, 12]. Результатом реакції на пошкоджувальний агент при ХОЗЛ та БА є запалення, розвиток якого супроводжується вираженими змінами мікроциркуляції і, зокрема, коагуляційної ланки гемостазу [1, 5, 10]. Механізми незворотного ремоделювання стінок бронхів, периваскулярного фіброзу і неогенезу при ХОЗЛ та БА на сьогодні вивчені недостатньо [6, 7, 11]. Процес ремоделювання дихальних шляхів (ДШ) залежить від багатьох факторів і, перш за все, від вираженості та тривалості хронічного персистуючого запального процесу, який стимулює опосередковані різноманітними цитокінами та факторами росту процеси накопичення фібрину в просвіті альвеол та дрібних бронхів та підвищення колагенутворення в легенях [1, 10, 14, 15]. Одним із маніфестних проявів запального процесу ДШ є пропотівання різноманітних плазмових білків, а саме тромбіну та фібриногену, у їх просвіт [13, 15]. Результати досліджень рівня тромбіну у харкотинні хворих на БА показали зростання значень цього показника, що можливо відіграє роль у патогенезі ремоделювання ДШ [9, 13, 15]. У генезі гемостазіологічних змін при ХОЗЛ обговорюється роль порушень клітинної та плазмової ланок системи гемостазу: дисбалансу в системі стимуляторів та інгібіторів агрегації тромбоцитів, зміни рівня в крові активаторів плазміногену та інгібіторів фібринолізу, які синтезуються в легенях [12]. Прокоагулянтна активність та послаблений фібриноліз є ранніми важливими показниками, що сприяють відкладанню фібрину і альвеоларно-епітеліальному ушкодженню у дистальних ДШ [14].

Тому метою нашої роботи було вивчення особливостей порушення гемокоагуляційної ланки системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ та БА.

Матеріал та методи

Обстежено 50 хворих на БА персистуючого перебігу середньої тяжкості в період загострення захворювання

та 50 хворих на ХОЗЛ II-III стадії тяжкості під час інфекційного загострення у період стаціонарного лікування [3]. Обстежено також 10 практично здорових людей (ПЗО) відповідного віку. Активність Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ), потенційну активність плазміногену (ПАП), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), активність XIII фактору згортання крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» за методиками Н. Тица [4]. Сумарну (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми крові за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) та азоколу визначали за методикою О. Л. Кухарчука [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження стану системи гемокоагуляції та фібринолізу в ПЗО свідчить про відсутність вірогідних змін. У хворих на ХОЗЛ під час загострення спостерігалось зниження рівня фібриногену майже у 2 рази порівняно з контрольною групою, що становило ($2,23 \pm 0,76$) та ($3,66 \pm 0,31$) г/л відповідно ($p < 0,001$). Це можна пояснити підвищеним локальним споживанням фібриногену при хронічному запальному процесі у легенях. Вірогідно відбувається перерозподіл концентрації рівня фібриногену — зростання рівня в легенях та зменшення у крові. За рахунок підвищеної проникності капілярів фібриноген відкладається та накопичується в мікроциркуляторному руслі, в стінках судин та бронхів, викликаючи фіброз органу та призводячи до прогресування легеневої гіпертензії. Тромбін розщеплює фібриноген з утворенням фібрину, який здатний інактивувати сурфактант та зв'язувати ліпопротеїди низької щільності, стимулюючи проліферацію гладенько-м'язевих клітин.

У хворих на БА під час загострення захворювання, у період нападів ядухи, спостерігалось, навпаки, зростання рівня фібриногену на 30 % у порівнянні з групою ПЗО, що становило ($4,73 \pm 0,76$) та ($3,66 \pm 0,31$) г/л відповідно ($p < 0,001$) (табл.). Як відомо, фібриноген є білком гострої фази процесів запалення, його концентрація значно збільшується під час гострого запального процесу. Вірогідно, при загостренні БА відбувається зростання рівня фібриногену без підвищення його локального споживання в легенях. Тому рівень фібриногену в крові залишається підвищеним під час загострення та нормалізується після купування нападів ядухи та активності запалення.

Спостерігалось зростання активності плазмових факторів згортання крові, а саме: СФА зростала порівняно із віковою нормою і становила у хворих на ХОЗЛ ($1,42 \pm 0,06$), у пацієнтів з БА — ($1,58 \pm 0,06$) при нормі у ПЗО ($1,31 \pm 0,08$) Е440/мл/год відповідно ($p > 0,05$). Найбільше

зростала НФА — на 62,5 % — ($0,65 \pm 0,03$) Е440/мл/год у хворих на ХОЗЛ та ($0,78 \pm 0,03$) Е440/мл/год (на 32,8 %) у хворих на БА відносно норми ($0,48 \pm 0,04$) ($p < 0,001$) (табл.). При дослідженні рівня НФА достовірно підвищення відзначалося зростанням його питомої ваги в структурі СФА. Показник ФФА достовірно ($p < 0,05$) не змінювався у хворих на БА порівняно з групою ПЗО та зменшувався у хворих на ХОЗЛ — ($0,77 \pm 0,03$) Е440/мл/год відповідно. Помірне зростання СФА та НФА без зростання активності ФФА при ХОЗЛ може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемомікроциркуляції.

Таблиця

Показники фібринолітичної активності крові, рівень потенційної активності плазміногену та Хагеман-залежного фібринолізу при ХОЗЛ та БА (М $\pm$ m)

Показники	Контрольна група (n=10)	I група (ХОЗЛ) (n=50)	II група (БА) (n=50)
Фібриноген, г/л	$3,66 \pm 0,39$	$2,23 \pm 0,76^*$	$4,73 \pm 0,76^{**}$
СФА, Е440/мл/год	$1,31 \pm 0,08$	$1,42 \pm 0,06^*$	$1,58 \pm 0,06^{**}$
НФА, Е440/мл/год	$0,48 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,03^*$	$0,78 \pm 0,03^{**}$
ФФА, Е440/мл/год	$0,83 \pm 0,04$	$0,77 \pm 0,03^*$	$0,84 \pm 0,01^{**}$
ПАП, хв	$18,94 \pm 0,63$	$22,63 \pm 0,76^*$	$16,10 \pm 0,4^{**}$
АТ III, %	95 ± 6	$66,12 \pm 2,12^*$	$97,13^{**}$
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	20 ± 5	$33,83 \pm 1,9^*$	$26,45 \pm 0,8^{**}$
XIII фактор, %	100 ± 5	$66 \pm 2,62^*$	$68 \pm 1,84^*$

Примітка. * — різниця достовірна ($p < 0,001$ – $0,05$) порівняно з групою здорових осіб; ** — різниця достовірна ($p < 0,001$ – $0,05$) між показниками гр. II відносно гр. I.

Депресія ФФА у хворих на ХОЗЛ є одним із факторів, що створює умови для пропотівання та накопичення екстраваскулярного фібрину, що, сприяє підтриманню активного запального процесу в бронхах, набряку слизових оболонок бронхіального дерева з порушенням функції слизових бар'єрів і відіграє важливу роль в патогенезі та прогресуванні захворювання. Часті загострення захворювання призводять до постійного напруженого функціонування фібринолітичної системи, замикаючи «хибне коло», підтримуючи високу активність запалення. У хворих на БА нормальний рівень ФФА при загостренні захворювання свідчить про нетривалу активацію системи фібринолізу, яка, при купуванні нападів ядухи, швидко відновлюється до нормальних показників. Отже, при ХОЗЛ та БА є певний „оптимальний” рівень активності факторів, що беруть участь у процесах згортання-протизгортання та фібринолізу, їх порушення можуть бути різнонаправленими залежно від варіанту БОП в сторону як зниження, так і підвищення, в обох випадках призводячи до патологічних наслідків.

Ферментативний фібриноліз залежить від: кількості плазміногену; звільнення тканинного активатора плазміногену, значну кількість якого містять легені, та рівня інгібіторів активаторів плазміногену.

Так, досліджуючи рівень потенційної активності плазміногену, ми спостерігали достовірно ($(22,63 \pm 0,76)$ та $(18,94 \pm 0,63)$ хв., відповідно, ($p < 0,05$)) зростання цього показника у хворих на ХОЗЛ порівняно з ПЗО, що може вказувати на пригнічення ферментативного фібринолізу

в основному за рахунок підвищення рівня антиактиваторів плазміногену. У хворих на БА спостерігали, навпаки, зменшення ПАП до ($16,1 \pm 0,4$) хв. у порівнянні з ПЗО, що підтверджує активацію фібринолізу у хворих на БА в період загострення захворювання, як компенсаторну реакцію на зростання активності плазмових факторів згортання крові, насамперед, СФА.

Для оцінки стану антикоагулянтної активності досліджувався рівень АТIII — основного потужного інгібітора фібрину (на частку якого припадає біля 75 % всієї антикоагулянтної активності плазми) та активації практично всіх факторів згортання крові і, у першу чергу, фактору Хагемана. Окрім тромбіну та вказаних факторів згортання крові, АТIII пригнічує активність серинових протеїназ: плазміну, трипсину, хімотрипсину плазми крові. Зміна концентрації АТIII у пацієнтів на БА була незначна ($p > 0,05$) у порівнянні із ПЗО і становила ($97,13 \pm 3,2$) проти (95 ± 6) % у ПЗО.

У пацієнтів на ХОЗЛ зміни рівня АТIII супроводжувалися його зниженням відповідно до аналогічного показника ПЗО на 7,0 % — ($66,12 \pm 2,12$) проти (95 ± 6) % у ПЗО ($p < 0,05$) відповідно, що, можливо, є одним із множинних механізмів формування структурних змін системних проявів захворювання за рахунок підвищеного його використання через високий запальний потенціал та свідчить на користь формування хронічного ДВЗ-синдрому.

В усіх досліджуваних групах хворих спостерігалось зменшення відносно показника у ПЗО рівня XIII фактора: при ХОЗЛ — на 44 % ($p < 0,05$), при БА — на 42 % ($p < 0,01$). Вірогідної міжгрупової різниці концентрації XIII фактору у хворих не зафіксовано. Динамічне зниження активності XIII фактору вказує на надмірне його споживання при формуванні фібрину і є важливою ознакою внутрішньосудинного згортання крові. Отже, при БОП у хворих обох досліджуваних груп, відбувається суттєве зниження активності XIII фактору, що проявляється подовженням часу Хагеман-залежного фібринолізу.

Скоріше всього, активність XIII фактору направлена на реалізацію I фази зсідання крові (а саме утворення тромбосіна за „внутрішнім” шляхом), що можливо відбувається за рахунок зниження рівня АТIII; активації калекреїн-кінінової системи при ХОЗЛ; збільшення площі чужорідної поверхні (оголення колагену) за рахунок розвитку склеротичних та фіброзних змін бронхів та підвищення колагеназної активності плазми.

Отже, встановлені нами зміни рівнів АТIII та XIII фактору в плазмі крові хворих на ХОЗЛ пов'язані з їх надмірним споживанням, що вказує на активність гемокоагуляції. Таким чином, зниження активності XIII фактору на тлі помірного зростання АТIII свідчить про структурну гіперкоагуляцію, нестабільність компенсаторних можливостей системи згортання-протизгортання внаслідок коагулопатії споживання при ХОЗЛ, яка максимально виражена при інфекційному загостренні ХОЗЛ. Помірна активація успішно компенсується адекватним синтезом факторів згортання крові, що випереджає їх споживання у випадку обстежуваних хворих із ХОЗЛ. Цей механізм, очевидно, має універсальний характер, що дає підстави для висновку про існування „постійного” внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ХОЗЛ з СПК при

постійному персистуючому запаленні, яке не проявляється якимись особливими змінами клінічної картини основного захворювання і трактується як „хронічний ДВЗ-синдром”.

Надмірна потреба у використанні інгібіторів коагуляції і, зокрема АТІІІ, є ознакою формування підвищеного згортання, що максимально виражене у пацієнтів із інфекційним загостренням ХОЗЛ. Активация при цьому інших протеолітичних систем, у кінцевому результаті, може призводити до порушення кровотоку в легенях, що несприятливо впливає на клітинний метаболізм і спричинює системні ефекти.

Час Хагеман-залежного фібринолізу підвищувався на 69 % відповідно у хворих на ХОЗЛ та на 30 % у хворих на БА, що свідчить про зниження ефективності внутрішнього механізму фібринолізу, більш виражене у хворих на ХОЗЛ. Достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня Хагеман-залежного фактору (збільшення часу лізису еуглобулінового згустку — $33,83 \pm 1,9$) хв. у хворих на ХОЗЛ у порівнянні із (20 ± 5) хв. у ПЗО, свідчить про порушення внутрішнього механізму активації плазміногену, що вказує на підвищення прокоагуляційної активності крові та порушення посткоагуляційної фази згортання крові.

Висновки

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму під час загострення спостерігається активація фібринолітичної та протеолітичної систем крові, більш виражена у хворих на ХОЗЛ. У хворих на бронхіальну астму під час загострення активація системи фібринолізу-протеолізу має гострий та компенсаторний характер, що свідчить на користь адекватної запальної відповіді. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень прояви надмірного споживання факторів згортання крові на тлі активації їх синтезу характерні для персистуючого хронічного запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Килесса, В. В. Особенности изменений в системе гемостаза у больных пневмонией, хроническим бронхитом, протекающим на фоне ИБС [Текст] / В. В. Килесса // Иммунология та алергологія. — 2002. — № 4. — С. 24–26.
2. Кухарчук, О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-ендокринних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок [Текст]: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.60 / Кухарчук О. Л. — Одеса, 1996. — 36 с.
3. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”. [Електронний ресурс]. — Режим доступа: www.ifp.kiev.ua.
4. Тиц, Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст] / Под ред. В. В. Меншикова. — Москва: Лабинформ, 1997. — 960 с.
5. Тодоріко, Л. Д. Стан системи гемостаза у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу [Текст] / Тодоріко Л. Д. // Здобутки клініч. та експер. мед. — 2008. — № 1. — С. 124–126.

6. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк // Ліки України. — 2004. — № 7–8. — С. 22–25.
7. Ячник, А. И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению [Текст] / А. И. Ячник, Г. П. Победенная // Укр. пульм. журн. — 2005. — № 1. — С. 60–63.
8. Яшина, Л. О. Важливі питання діагностики і терапії бронхіальної астми [Текст] / Л. О. Яшина // Нова медицина. — 2003. — № 1 (6). — С. 10–17.
9. Coughlin, S. R. Thrombin signaling and protease-activated receptors [Text] / S. R. Coughlin // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 258–264.
10. Idell, S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung - newly recognized pathways [Text] / S. Idell // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30. — P. 274–280.
11. Jeffery, P. K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. K. Jeffery // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — Vol. № 1. — P. 176–183.
12. Leeuw, P. W., Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease [Text] / P. W. Leeuw, A. Dees // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — Suppl. 46. — P. 33–40.
13. Mann, K. G. What is all that thrombin for? [Text] / K. G. Mann, K. Brummel, S. Butenas // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1., № 7. — P. 1504–1514.
14. Clements, M. A. Coagulation-dependent mechanisms and asthma [Text] / M. A. Clements, A. Matthay // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 20–23.
15. Wagers, S. S. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness [Text] / S. S. Wagers // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 104–111.

АКТИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. В. Коваленко, А. Е. Дорофеев

Резюме

В статье приведены данные собственных исследований состояния фибринолитической и протеолитической систем крови у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) и бронхиальной астмой (БА) в период обострения заболевания. Выявлены признаки активации системы фибринолиза-протеолиза в обеих группах больных, более выраженные у больных ХОЗЛ. У больных БА активация системы фибринолиза-протеолиза имеет острый и компенсаторный характер, что свидетельствует в пользу адекватного воспалительного ответа. У больных ХОЗЛ проявления чрезмерного потребления факторов свертывания крови на фоне активации их синтеза указывают на персистирующий характер хронического воспаления.

THE ACTIVITY OF FIBRINOLYTIC AND PROTEOLYTIC SYSTEMS OF BLOOD IN PATIENTS WITH COPD AND BRONCHIAL ASTHMA

S. V. Kovalenko, A. E. Dorofeev

Summary

The article presents data from our own studies of fibrinolytic and proteolytic activity of blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA) in the phase of exacerbation. Activation of the fibrinolysis-proteolysis processes was observed in both groups of patients, but more expressively — in patients with COPD. In patients with BA the activation of fibrinolysis-proteolysis system was rapid and compensatory, making an inflammatory response adequate. In patients with COPD an excessive production of coagulation factors was caused by a persistent inflammation.