

Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, патогенез коморбідної патології, особливості клінічних проявів сполучених захворювань

Вступ

Епідеміологічні дослідження на сучасному етапі засвідчують, що вже у підлітковому віці людина стикається з численними захворюваннями [8], тим паче — у віці за 30 років. Відмічається також зростання ожиріння в осіб молодого віку, ранні прояви метаболічного синдрому [12] та розвиток атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Все частіше встановлюють діагноз хронічного панкреатиту (ХП) у дітей та осіб молодого і зрілого віку. Щодо поєднання ХП та ІХС, то частіше воно реєструється після 35 років і характеризується взаємним впливом, проявляючись більш тяжким перебігом або атипичним проявом кожного з цих захворювань, зумовлюючи складнощі в діагностиці, пізню адекватну терапію та високу летальність [9]. Такі фактори ризику, як гіпертрофія лівого шлуночка, підвищення в крові рівня гомоцистеїну, ліпопротеїду α , тригліцеридів або фібриногену, наявність в організмі збудника і маркерів запалення, підвищення рівня прокоагулянтів (плазміногену, VII фактору, інгібітора плазміногену 1-го типу, фактору Віллебранда) є також спільними [7]. Їх об'єднує такий механізм, як хронічно перебігаюча низькоінтенсивна генералізована запальна реакція (хронічна малоінтенсивна генералізована запальна відповідь на пошкодження) [3]. Так, О. О. Заздравнов і співавт. (2001), вивчаючи показники протеолізу (за лізісом низько- та високомолекулярних білків) та фібринолізу у хворих на ХП у поєднанні з ІХС, встановили, що інтенсивність протеолізу значно підвищувалася в хворих на ХП за ІХС (у 2 рази у порівнянні зі здоровими особами), що може призводити до зростання апоптотичної активності в тканині підшлункової залози (ПЗ) [5]. Автор при цьому виявив значне зниження фібринолітичної активності у цих хворих, що може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних та фібринових згустків у системі гемомікроциркуляції і розвиткові внутрішньосудинного мікрозгортання крові, а за прогресування патологічного процесу в ПЗ — порушувати місцевий кровообіг з подальшим наростанням гіпоксії, проникності

клітинних мембран, деструкцією ацинарних клітин та вивільненням панкреатичних ферментів до системного кровотоку [6]. На думку авторів, це обтяжує пошкодження, замикаючи «хибне коло» у фібротизації паренхіми ПЗ із розвитком екзо- та ендокринної недостатності аж до проявів мальдигестії та мальабсорбції [10]. Вказані вище ланки патогенезу можуть бути задіяні як при ХП, так і при ХП у поєднанні з ІХС. Не виключається, що оксидативний, карбонільний і нітрозитивний стрес, гіпоксія, ендотоксикоз можуть бути причинними факторами розвитку як локальної запальної реакції в ПЗ, так і хронічної системної малоінтенсивної запальної реакції через активацію цитокінової ланки, білків гострої фази запалення, порушення гемостазіологічних механізмів, які викликають латентний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (що також відіграє важливу роль у патогенезі обох захворювань), сприяючи розвитку ангіогенезу, апоптозу і заключної стадії запалення — фіброзу не тільки при ХП, але й за ІХС. Тобто апоптоз ацинарних клітин, вивільнення цитокінів, активація коагуляції, ішемія і некроз тканин є ключовими факторами в погіршенні стану і розвитку відповідних екстрапанкреатичних порушень, які пов'язані з мікросудинним тромбозом, що зумовлюється пошкодженням ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією (зокрема за ІХС). Це потребує детальнішого вивчення.

Встановлено позитивний зв'язок між накопиченням С-реактивного білка у крові та активацією коагуляційної системи (завдяки стимуляції вивільнення з моноцитів тканинного фактора, який ініціює коагуляцію та нейтралізує тромбоцитактивуєчий фактор, сприяючи атероматозу і тромбоутворенню), що є важливою ланкою у виникненні і розвитку запального процесу за багатьох захворювань внутрішніх органів, зокрема за ішемічного ХП [1]. Не виключено, що зміна рН чи редокс-гомеостазу, накопичення продуктів протеолізу або/та окиснення білків і ліпідів можуть пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати на достатньому рівні тромболізис. Такий ефект притаманний

зокрема продуктам деградації фібрину, які зв'язують певну кількість простагландинів та виводять їх із кров'яного руслу (збільшення продуктів деградації фібрину відбувається не тільки за атеросклерозу, а і при загостренні ХП, рецидивуючого ХП). Отже, такий самий механізм може бути єдиним як для перебігу ХП, так і за коморбідного його перебігу з ІХС. Виникаючі гемодинамічні розлади при ІХС можуть викликати ішемію ПЗ із наступним розгортанням в ній патологічних процесів [2, 4]. Відтак, ПЗ сама може бути джерелом змін метаболічних процесів [11, 13].

Мета дослідження — визначення показників фібринолітичної активності крові в хворих на ХП з ІХС.

Матеріали і методи

Обстежено 52 пацієнти, з них хворих на ХП — 21 (I група), на ІХС за хронічної серцевої недостатності (ХСН) — 12 (II група) і за коморбідності ХП із ІХС та ХСН — 19 хворих (III група) та 10 практично здорових осіб. Вік обстежених в середньому дорівнював ($49,7 \pm 1,2$) роки, давність захворювань становила від 7 до 11 років, чоловіків було 58,8%, жінок — 41,2%.

Діагноз ХП встановлювали згідно з клінічним протоколом наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит». Діагноз ІХС встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»».

Критеріями включення для ХП були абдомінальний больовий синдром, періодичні диспептичні розлади; підтвердження структурних змін ПЗ (за показниками ультразвукового дослідження), а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ознаки легкого, помірного загострення ХП, довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, наявність інформованої згоди хворого на участь в дослідженні. **Критеріями включення** у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги I–II ФК, ХСН ІА–Б, ФК II–III (НУНА) були: ХСН II або III ФК; відсутність нападів стенокардії впродовж 3 міс; регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, блокаторів β -адренорецепторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів впродовж 3 міс; інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були такими: онкологічні захворювання, рак ПЗ; особи, які перенесли гострий панкреатит або загострення рецидивуючого ХП, оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; стенокардія напруги, що вимагає прийому нітратів; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 міс; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; хронічне захворювання нирок, інсулінозалежний цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози.

Фібринолітичний потенціал оцінювали за сумарною фібринолітичною активністю (СФА),

ферментативною фібринолітичною активністю (ФФА) та неферментативною фібринолітичною активністю (НФА) плазми крові за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

Математичну обробку результатів проводили з використанням варіаційно-статистичного аналізу на IBM PC Pentium II за допомогою програм Statistica® 5.1 («Statsoft, Inc.»). Обраховували середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (q), похибку середньоарифметичної (m), коефіцієнти прямої (r) та непрямої (η) кореляції. Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз скарг пацієнтів засвідчив, що у більшості біль у животі локалізувався в лівому підребер'ї — у 7 (17,5%) та епігастрії — у 14 (35,0%), рідше в обох підребер'ях — у 6 (15%) хворих, у решти — в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому у більшості пацієнтів була помірною (періодичний біль помірної сили виявлявся у 12 хворих (57,1%) I групи і у 6 (31,5%) — III групи, супроводжувався метеоризмом, що виснажувало психофізіологічний стан хворих. Більше третини хворих вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию характерні для коморбідного перебігу і часто пов'язувалися пацієнтами з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не задихом і іншими кардіологічними симптомами. До особливостей коморбідного перебігу ХП із ІХС ми віднесли наявність коронарного атеросклерозу у 87,5%, що визначали за атеросклеротичними змінами сонних артерій (від локальних до дифузних) із значними або незначними гемодинамічними порушеннями. У хворих III групи в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта + черевний стовбур — 25,0%, аорта + верхня брижова артерія — 7,5%, черевний стовбур + верхня брижова артерія — 12,5%, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія — 17,5% (ультразвукове дослідження судин черевної порожнини).

Завдяки тому, що гемостазіологічні процеси страждають при хронічному малоінтенсивному запаленні (що є однією з загальних ланок для прогресування ХП, ІХС, ХСН), з метою порівняння і встановлення особливостей їх реакції при коморбідності даних захворювань досліджували стан фібринолітичного потенціалу в усіх обстежених.

У досліджуваних групах виявлено зниження показника СФА на 14,6% у I групі та на 27% у II групі здебільшого внаслідок зниження ензиматичної фібринолітичної активності на 34,4% та 54% відповідно (табл. 1). Виявлені зміни супроводжувалися зростанням неензиматичної фібринолітичної активності у хворих на ХП на 8,8%, у осіб із ІХС за ХСН — на 10,3%, а за коморбідності ураженням ПЗ із ІХС за ХСН — на 19,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Таблиця 1

Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ХП та за коморбідного перебігу з ІХС за ХСН ($M \pm m$)

Показники	Практично здорові особи, n = 10	ХП, n = 21	ІХС + ХСН, n = 12	ХП + ІХС + ХСН, n = 19
СФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,88 ± 0,05	1,64 ± 0,03*	1,44 ± 0,27*	1,35 ± 0,12* ^{**}
НФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	0,68 ± 0,02	0,74 ± 0,01*	0,75 ± 0,19	0,81 ± 0,12* ^{**}
ФФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,21 ± 0,03	0,90 ± 0,02*	0,71 ± 0,12*	0,62 ± 0,011* ^{**}

Примітки: * — різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($p < 0,05$);

** — різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП ($p < 0,05$).

Отже, в хворих на ХП із ІХС за ХСН СФА може знижуватися за рахунок пригнічення ФФА, а порушення структури сумарного фібринолізу — пов'язуватися з підвищенням НФА (внаслідок гіпоксії та ацидозу).

Значне пригнічення ФФА поряд із помірним зниженням СФА може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків, призводячи до розвитку внутрішньосудинного мікрозгортання крові. В міру прогресування патологічного процесу в ПЗ такий процес порушує місцевий кровообіг, сприяє наростанню гіпоксії тканини ПЗ, деструкції ацинарних клітин, проникності клітинних мембран та вивільненню панкреатичних ферментів в системний кровообіг. До того ж порушення мікроциркуляції викликає цитопатичний вплив на ацинарні, стелатні та острівцеві клітини Лангерганса з наступною фібротизацією паренхіми залози і розвитком зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Крім того, зниження СФА, за даними деяких авторів [6], сприяє деградації клітинного матриксу, порушенню росту та ділення клітин, регенерації тканин, розвитку склерозу і фіброзу не тільки у ПЗ, а і в міокарді, що, з клінічного погляду, обтяжує перебіг обох захворювань.

Можливо, що зниження ФФА у хворих на ХП із ІХС за ХСН пов'язане з активацією фосфоліпази A_2 , рівень якої зростає як при загостренні, так і в період нестійкої ремісії ХП, порушуючи проникність мембран, сприяючи проникненню ліпази в ацинарні клітини, формуючи деструктивні процеси в ній, зокрема завдяки підвищенню концентрації тромбоксану A_2 і лейкотриєну B_4 , які є медіаторами запалення. Вони є також індукторами активації тромбоцитів, вазоконстрикторами, які посилюють ішемію тканин та пригнічують ФФА завдяки зменшенню кількості плазміногену, зумовлюючи скорочення ендотеліальних клітин, оголення їхньої базальної мембрани, на якій адгезуються тромбоцити, підвищуючи судинну проникність [10], активуючи синтез та виділення специфічних факторів активації та росту тромбоцитів. У кожному тромбоциті знаходиться тисяча молекул тромбоцитарного фактору росту (platelet-derived growth factor — PDGF), дія якого спрямована на стимуляцію репарації тканин. Рецептори до нього знаходяться у судинній стінці, на фібробластах і клітинах гладкої мускулатури, де PDGF стимулює

проліферацію та продукцію складових сполучної тканини (глікозаміногліканів, колагену тощо), формує зону некрозу та фіброзу. Ці процеси можуть відбуватися як у ПЗ, так і в міокарді. У формуванні зон фіброзу при ХП бере участь PDGF-B, PDGF-D, що впливає на міграцію та ангиогенез.

Наступним важливим фактором, який викликає мікроциркуляторні зміни, є фактор активації тромбоцитів — сильний фосфоліпідний медіатор запалення, який часто локалізується в ПЗ у місцях формування білого тромба. Також він впливає на систему ворітної вени та гепатоцелюлярну систему кровообігу, на формування гіпоксичного вогнища в міокарді, сприяє розладам у периферичній та центральній гемодинаміці. Для ХП більш значущим вважають процеси формування нових артеріовенозних анастомозів на місці затромбованої судини та реакції антигемостаза, які спрямовані на покращення умов кровопостачання ішемізованого регіону ПЗ [12, 14], особливо за ХСН.

Отже, ці механізми необхідно враховувати, призначаючи медичні реабілітаційні заходи хворим за коморбідності ХП, ІХС (зокрема за наявності ХСН).

Висновки

1. Клінічний перебіг ХП з ІХС характеризується зменшенням інтенсивності больового синдрому, превалюванням диспептичного синдрому, однією із причин посилення якого є не тільки розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, але й атеросклеротичні зміни стінок судин черевної порожнини (таких як аорта + черевний стовбур, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія).

2. У хворих на ХП із ІХС (зокрема за ХСН) спостерігається порушення структури сумарного фібринолізу за рахунок пригнічення ферментативної та зростання неферментативної складової, що сприяє мікроциркуляторним зрушенням, формуванню гіпоксичних вогнищ (зокрема завдяки процесам тромбоутворення), персистуванню хронічного низькоінтенсивного генералізованого запалення та фіброзування тканини ПЗ і міокарда.

Перспективою подальшого дослідження є пошук медикаментозної корекції виявлених проявів недостатності фібринолітичного потенціалу з метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на сукупну панкреатокардіальну патологію.

Література:

1. Бурдули Н. М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений / Н. М. Бурдули, С. К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 4. — С. 19–20.
2. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь. — 2011. — 464 с.
3. Заздравнов А. А. Возможные пути поражения поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасиешвили // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2001. — Вип. 32. — С. 100–103.
4. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум — фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки / І. П. Катеренчук // Практична ангіологія. — 2008. — № 5(16). — С. 47–52.
5. Кендзерська Т. Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. Б. Кендзерська. — Київ, 2003. — 190 с.
6. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. журнал. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
7. Паталах І. І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудінов // Укр. біохім. журнал. — 2008. — Т. 80, № 1. — С. 3–11.
8. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — 2011. — С. 132–140.
9. Христин Т. Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача. Гастроэнтерология. — 2008. — № 2/1. — С. 44–51.
10. Христин Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. — Дніпропетровськ, 2004. — Вип. 35. — С. 374–380.
11. Barclay L. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis / L. Barclay // Gastroenterol. — 2006. — Vol. 136. — P. 149–159.
12. Jakob M. Stromal cells and tumor milieu: PDGF et al. / M. Jakob, E. Pure // Cancer genome and tumor microenvironment / Ed. A. Thomas-Tikhonenko. — Philadelphia : Springer, 2009. — 480 p.
13. Owyang C. Chronic pancreatitis / C. Owyang, M. J. Di Magno // Textbook of Gastroenterology / Ed. Tadataka Yamada. — 5th ed. — Blackwell Publishing, 2009. — P. 1811–1852.
14. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. — 2008. — Vol. 59, Suppl. 4. — P. 103–125.
15. The continuum of risk vascular pathophysiology, function, and structure / T. Alan, M. D. Hirsch, R. Aaron [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 10. — P. 2774–2777.

УДК 616.37-002-02:616.12-005.4]-008.92-008.318-036.1

УДК 616.37-002-02:616.12-005.4]-008.92-008.318-036.1

UA Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, патогенез коморбідної патології, особливості клінічних проявів сполучених захворювань

У статті наведено дані, що висвітлюють зміни фібринолітичного потенціалу у хворих при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. Результати засвідчують, що підвищення протеолітичного потенціалу (внаслідок зниження фібринолізу) та генералізація атеросклеротичного процесу, які активізують хронічний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, можуть ускладнювати клінічний перебіг хронічного панкреатиту, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, оскільки сприяють ризику розвитку кардіоваскулярних подій та ішемічного панкреатиту.

RU Особенности состояния фибринолитической активности крови при коморбидности хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца

Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолитический потенциал, патогенез коморбидной патологии, особенности клинических проявлений сочетанных заболеваний

В статье представлены данные, указывающие на изменения фибринолитического потенциала у больных при коморбидном течении хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца. Результаты свидетельствуют о том, что повышение протеолитического потенциала (вследствие снижения фибринолиза) и генерализация атеросклеротического процесса, активизирующие хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, могут являться факторами, отягчающими клиническое течение хронического панкреатита, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, поскольку способствуют риску развития кардиоваскулярных событий и ишемического панкреатита.

EN **Peculiarities of blood fibrinolytic activity in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease**

D. A. Gontsaryuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, fibrinolytic potential, pathogenesis of comorbid pathology, peculiarities of clinical manifestations of associated diseases

The article presents the original data indicating changes in the fibrinolytic potential in patients with comorbidity of chronic pancreatitis and coronary heart disease. The results indicate that the increased proteolytic capacity (due to the decreased fibrinolysis) and generalization of the atherosclerotic process, activating chronic DIC-syndrome may be considered as factors aggravating the clinical course of chronic pancreatitis, coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency, as they promote the risk of cardiovascular events and ischemic pancreatitis.