

ity amputation: A 6.5-year follow-up study in Taiwan. *Atherosclerosis*, 197 (1), 111–117. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.011

7. Berezhnaya, N. (2007). Cytokine regulation in pathology: rapid development and the inevitable questions. *Cytokines and Inflammation*, 6, 26–34.

8. Gusev, E., Yurchenko, L., Chereshev, V. et al (2008). Variants of acute systemic inflammation. *Cytokines and Inflammation*, 2, 15–23.

9. Militsa, N. N., Solducova, V. V. (2009). The forecasting of the wound process by the patients suffering with necrotic suppurative complications of the diabetic foot. *Ukrainian Journal of Surgery*, 1, 94–96.

10. Savon, I. L. (2010). The role of inflammatory and antiinflammatory cytokine at patients with the complicated syndrome of diabetic foot. *Modern Medical Technologies*, 3, 73–79.

Дата надходження рукопису 13.10.2015

Герасимчук Петро Олександрович, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної та малоінвазивної хірургії, ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського”, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: teren30@ukr.net

Власенко Вадим Григорович, аспірант, кафедра загальної та малоінвазивної хірургії, ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського”, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: teren30@ukr.net

Павлишин Андрій Володимирович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра травматології та ортопедії з військово-польовою хірургією, ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського”, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: pavlyshyn.av@gmail.com

УДК 616-005.1-08+612.115]:616.33-008.17:616.24-007.272

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.53884

РОЛЬ ФАКТОРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ В РОЗВИТКУ ШЛУНКОВО-СТРАВОХІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

© І. В. Дудка

Досліджено різні ланки системи згортання крові, протизгортаючої активності крові, фібринолізу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) із коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Встановлено, що плазмова гіперкоагуляція, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення сумарної фібринолітичної активності плазми крові, компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, зростання протеолітичної активності плазми крові, що поглиблюються із зростанням тяжкості бронхообструктивного синдрому, сприяють розвитку ендоскопічно позитивної ерозивної ГЕРХ

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гемостаз, фібриноліз, гіперкоагуляція

Gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) belong to common pathological conditions comorbid in 25–60 % of cases.

Objective: to find probable mechanisms of GERD progressing against the ground of COPD by means of learning various links of the blood clotting system, anticoagulative blood activity and fibrinolysis for further improvement of the ways to correct the disorders found.

Methods. 124 patients with COPD were examined including 90 with comorbid GERD. The control group included 24 practically healthy individuals of an appropriate age and sex. Clinical, biochemical, instrumental and statistical methods of examination were applied.

Results. The patients were divided into the following groups: the 1st group – 34 patients with COPD, the 2nd group – 30 patients with COPD with endoscopically negative GERD, the 3rd group – 30 patients with COPD and endoscopically positive non-erosive GERD, the 4th group – 30 patients with COPD and endoscopically positive erosive GERD. The following results were found: while examining coagulation hemostasis – decrease of prothrombin time, fibrinogen content; while examining anticoagulation blood potential – decrease of thrombin time, activity of antithrombin III; while examining fibrinolytic blood activity – inhibition of the total fibrinolytic activity (at the expense of enzymatic activity decrease) and compensatory increase of non-enzymatic fibrinolytic activity, decrease of Hageman-dependent fibrinolysis activity.

Conclusions. Disorders of coagulation hemostasis, anti-coagulation potential and fibrinolytic blood activity are intensified with the increase of severity of bronchial obstructive syndrome and promote the development of endoscopically positive erosive GERD

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gastroesophageal reflux disease, hemostasis, fibrinolysis, hypercoagulation

1. Вступ

У даний час є актуальним дослідження соціально значущих захворювань, до яких належать хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Наявність декількох хронічних захворювань спричинює труднощі у встановленні діагнозу, розробці тактики лікування та значно погіршує самопочуття хворих.

ГЕРХ та ХОЗЛ належать до поширених патологічних станів, які поєднуються у 25–60 % випадків. У хворих з ГЕРХ часто виявляють легеневі «маски» – кашель, нічну задишку, гіперреактивність бронхів, ларингоспазм та бронхоспазм, що пов'язують з езофаготрахеобронхіальним рефлексом унаслідок регургітації та аспірації шлункового вмісту [1, 2]. Для хворих з ХОЗЛ характерним є патологічний кислотний рефлюкс через підвищення внутрішньогрудного тиску, прийом препаратів, які знижують тонус нижнього сфінктера стравоходу, зміну положення тіла [3, 4].

У гастроентерологічній та загальнолікарській практиці ГЕРХ – одне з найпоширеніших захворювань. Епідеміологічні дослідження в країнах Західної Європи та Північної Америки виявили, що 30–40 % дорослого населення страждають на цю патологію [5], яка часто супроводжується печією. За даними систематичного огляду 10 досліджень, поширеність нічної печії та/або регургітації становить від 21 до 59 % [6].

Симптоми ГЕРХ у 4–10 % населення спостерігаються щоденно, у 20–30 % – щотижнево, у 50 % – щомісяця [7]. За даними епідеміологічних досліджень, у Російській Федерації 69,7 % пацієнтів, які мешкають у містах, страждають на печію, а часту печію (2–3 рази на тиждень і більше) констатовано у 22,7 % [8, 9].

Як відомо, при ХОЗЛ внаслідок гіпоксії, накопичення в системному кровообігу вільних радикалів, токсичних субстанцій, які сприяють вивільненню біологічно активних речовин, спостерігається підвищення загального коагуляційного потенціалу крові, що компенсується зростанням активності НФА. Ми припустили, що дані порушення будуть істотно впливати на перебіг супутньої ГЕРХ та, імовірно доповнять деякі аспекти механізмів прогресування коморбідних захворювань.

2. Обґрунтування дослідження

В епідеміологічних дослідженнях, проведених в Україні, виявлено, що на підставі скарг поширеність типового варіанта ГЕРХ становить у середньому 30 % (25,1 % – у чоловіків, 39,1 % – у жінок).

Спостерігається чітка тенденція до збільшення захворюваності на ГЕРХ [10, 11].

У дослідженні М. О. Бабака (ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2009) на тему «Гендерні особливості поширеності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби» встановлено, що середня частота печії в осіб чоловічої статі становить 13,8 %, в осіб жіночої статі 13,5 %; частота печії зростає зі збільшенням віку як чоловіків, так і жінок. Чоловіки віком 18–44 та 45–59 років частіше страждають від печії, ніж жінки відповідних вікових груп. Поширеність позастравохідних виявів ГЕРХ (кардіальна, пульмонологічна, оториноларингологічна форми) вірогідно не відрізнялася серед респондентів чоловічої та жіночої статі [10].

Важливим аспектом патогенезу ГЕРХ, за умов загострення та прогресування ХОЗЛ (за умов істотного ступеня гіпоксемії) є встановлені мікроциркуляторні та гемостазіологічні розлади, тобто порушення системи регуляції агрегатного стану крові [12]. Розвиток ГЕРХ на тлі ХОЗЛ зумовлений змінами реологічних властивостей крові, оскільки однією із важливих ланок патогенезу ерозивної ендоскопічно позитивної ГЕРХ є гіпоксемія та тканинна ішемія. Підтримання плинності крові забезпечується взаємодією двох ферментних систем: гемокоагуляції та фібринолізу [11]. Наразі в літературі є дані результатів вивчення гемостазіологічних порушень при коморбідному перебігу ГЕРХ або ХОЗЛ з іншими терапевтичними патологіями, або ізольованому [12]. Проте цікавим, на нашу думку, є вивчення змін системи гемостазу та фібринолізу у хворих на ХОЗЛ, що мають прояви ГЕРХ, оскільки при ХОЗЛ, як відомо, спостерігається хронічна гіпоксія, виникають явища гіперкоагуляції та порушення функціонального стану ендотелію, які у свою чергу, призводять до порушення мікроциркуляції та кисневого забезпечення тканин із розвитком гіпоксії та ішемії. Ймовірно, дані зміни будуть впливати на перебіг та прогресування ГЕРХ. Незважаючи на наявність літературних даних щодо порушень метаболічної ланки гомеостазу у механізмах розвитку та прогресування ГЕРХ досі остаточно не визначені стан системи гемостазу, фібринолізу у хворих на ГЕРХ залежно від форми захворювання та ступеня тяжкості ХОЗЛ.

3. Мета дослідження

Встановлення ймовірних механізмів прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ шляхом вивчення різних ланок системи згортання крові, протизгортаючої активності крові, фібринолізу для подальшого удосконалення шляхів корекції виявлених порушень.

4. Матеріал та методи дослідження

Для реалізації цієї мети обстежено 124 хворих на ХОЗЛ, у тому числі: 34 – без супутньої патології (1-ша група), 30 – із супровідною ендоскопічно негативною (ЕН) ГЕРХ (2-га група), 30 – із супровідною ендоскопічно позитивною неерозивною (ЕПН) ГЕРХ (3-тя група), 30 – із супровідною ендоскопічно позитивною ерозивною (ЕПЕ) ГЕРХ (4-та група). Контрольну групу склали 24 практично здорові особи (ПЗО) відповідного віку та статі. Вищезгадані хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в другому терапевтичному, гастроентерологічному відділеннях Лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці, терапевтичному та гастроентерологічному відділеннях Чернівецької обласної клінічної лікарні.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженим Наказом МОЗ України за № 128 від 19.03.2007. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 «Про затвердження стандартизації медичної допомоги при ХОЗЛ». Згідно з рекомендаціями Монреальського консенсусу (2006) діагноз ГЕРХ встановлювали на підставі анамнестичних та клінічних (суб'єктивних) даних, підтверджених результатами рН-метричного та ендоскопічного (езофагогастро-дуоденофіброскопічного) дослідження.

Загальний коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ)), фібринолітичну активність плазми, потенційну ак-

тивність плазміногену (ПАП), рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), активність ХІІ фактора вивчали за допомогою наборів реактивів фірми «Даниш Ltd» (м. Львів) за методиками Н. Тіца [13]. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан ферментативного та неферментативного фібринолізу у плазмі крові. Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica 6.0. Залежно від розміру вибірок та розподілу показників використовувалися параметричні (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні) статистичні методи. Для оцінки взаємозв'язків між показниками що вивчались використовувався кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів рангової кореляції за методом Спірмена (r). Статистичні дані представлені у вигляді середнє значення ± стандартне відхилення (M±SD). Достовірною вважалась відмінність при значеннях p<0,05. [14, 15].

5. Результати дослідження

Результати дослідження показників системи коагуляційного гемостазу та фібринолізу у хворих на ХОЗЛ із супровідною ГЕРХ, залежно від перебігу захворювання, (M±m), представлені у табл. 1

Результати дослідження показників системи коагуляційного гемостазу та фібринолізу у хворих на ХОЗЛ ІІ стадії із супровідною ГЕРХ, залежно від ступеня зниження ОФВ₁, (M±m), представлені у табл. 2.

Таблиця 1

Показники системи коагуляційного гемостазу та фібринолізу у хворих на ХОЗЛ із супровідною ГЕРХ, залежно від перебігу захворювання, (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХОЗЛ (група 1), n=30	ХОЗЛ із ГЕРХ ЕН (група 2), n=20	ХОЗЛ із ГЕРХ ЕПН (група 3), n=30	ХОЗЛ із ГЕРХ ЕПЕ (група 4), n=30
Протромбіновий час, с	22,1±0,54	17,8±0,45*	15,2±0,59*	13,3±0,79*/**	13,4±0,084*/**/**
Фібриноген, г/л	3,19±0,179	2,84±0,029 *	2,64±0,074*/**	2,53±0,032 */**	2,35±0,045 */**/**/#
Тромбіновий час, с	16,9±0,87	13,3±0,55 *	12,2±0,85 *	11,7±0,45 *	10,6±0,79 */**
АТ ІІІ, %	95,50±2,014	79,86±3,387*	74,25±5,683*	71,78±3,247*	69,75±4,516*
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,47±0,041*	1,48±0,007*	1,40±0,005*	1,37±0,004*/**/**/#
НФА, Е440/мл/год	0,48±0,018	0,60±0,040*	0,65±0,009*	0,70±0,006*/**	0,76±0,005*/**/**/#
ФФА, Е440/мл/год	1,20±0,025	0,87±0,007*	0,83±0,012*/**	0,70±0,005*/**/**	0,61±0,007*/**/**/#
ХЗФ, хв	19,4±0,18	32,2±2,30*	33,4±2,15*	34,3±2,23*	37,31±2,31*
ХІІІ фактор, %	99,90±3,446	76,85±4,812*	72,34±3,124*	70,87±2,193*	68,33±3,692*
ПАП, хв	18,3±0,26	22,3±0,41*	25,2±0,38*/**	26,8±0,15*/**/**	26,1±0,17*/**

Примітки:

* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (P<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ (P<0,05);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із ГЕРХ ЕН (P<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із ГЕРХ ЕПН (P<0,05)

Таблиця 2

Показники системи коагуляційного гемостазу та фібринолізу у хворих на ХОЗЛ II стадії із супровідною GERX, залежно від ступеня зниження ОФВ₁, (M±m)

Показники	ПЗО, n=24	ОФВ ₁ =80–70 %, n=23	ОФВ ₁ =69–60 %, n=30	ОФВ ₁ =59–50 %, n=27
Протромбіновий час, с	22,1±0,54	15,2±0,27*	12,4±0,13*/**	11,0±0,32*/**/**
Фібриноген, г/л	3,19±0,179	2,73±0,018 *	2,49±0,032*/**	2,20±0,016 */**/**
Тромбіновий час, с	16,9±0,87	12,4±0,23 *	11,5±0,15*/**	10,2±0,21*/**/**
АТ III, %	95,50±2,014	75,15±2,181*	70,28±4,003*	67,31±2,320*
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,50±0,017*	1,38±0,004*/**	1,34±0,002*/**/**
НФА, Е440/мл/год	0,48±0,018	0,65±0,026*	0,72±0,003*/**	0,72±0,004*/**
ФФА, Е440/мл/год	1,20±0,025	0,85±0,003*	0,66±0,005*/**	0,62±0,003*/**/**
ХЗФ, хв	19,4±0,18	33,1±2,12*	35,0±2,01*	37,0±2,41*
XIII фактор, %	99,90±3,446	73,21±3,536*	70,14±2,251*	65,39±2,085*
ПАП, хв	18,3±0,26	23,3±0,61*	25,7±0,29*/**	26,0±0,21*/**

Примітка:

* – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб;

** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ з ОФВ₁=80–70 %;

*** – відмінності вірогідні у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ з ОФВ₁=69–60 %

6. Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів дослідження 2-ї фази коагуляційного гемостазу показав, що ПТЧ був вірогідно знижений у хворих усіх груп спостереження. Максимальне однакове зниження показника спостерігалось у пацієнтів 3 та 4 груп – на 39,5 % у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$) з відсутністю міжгрупової різниці; у хворих 1-ї групи ПТЧ знизився на 19,5 % порівняно з даними у ПЗО; а у хворих 2-ї групи спостерігали зниження ПТЧ на 30,9 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Дослідження 3-ї фази коагуляційного гемостазу за вмістом фібриногену в крові свідчить, що у хворих усіх груп спостереження цей показник був вірогідно зниженим: хворих 1-ї групи – на 11,0 %, 2-ї групи – на 17,5 %, 3-ї та 4-ї – на 26,6 % ($p1-4 < 0,05$) та вірогідно відрізнявся при порівнянні в міжгруповому аспекті ($p < 0,05$). Зниження вмісту фібриногену в крові хворих на ХОЗЛ свідчить або про недостатність синтезу I фактора зсідання крові у печінці (однак функціональний стан печінки у обстежених хворих знаходився у межах норми), або про активацію системи гемостазу у відповідь на запалення, що сприяє розвитку стану гіперкоагуляції, утворенню пристінкових мікротромбів та залученню значної кількості фібриногену у цей процес.

Реєстрація зниженого вмісту в крові фібриногену у хворих на ХОЗЛ із збільшенням ступеня ушкодження слизової оболонки стравоходу (СОС) за умов супровідної GERX свідчить на користь розвитку коагулопатії споживання, тобто використання фібриногену у процесах внутрішньосудинного зсідання крові із одночасним збідненням циркулюючого пулу I чинника. При аналізі антикоагуляційного потенціалу крові встановлено зменшення ТЧ у всіх групах хворих, із максимальним відсотком зниження у хворих 4 групи – 37,6 % ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО, однак у хворих 1-ї групи ТЧ також вірогідно знизився на 21,8 %, 2-ї групи – на 28,2 %, 3-ї на 31,2 % ($p1-4 < 0,05$) із наявністю вірогідної різниці 1, 2, 3 груп із 4-ю групою. Активність АТ III у хворих

4-ї групи була зниженою відносно норми на 27,1 %, тобто мала мінімальне значення, у той час як у хворих 1-ї групи спостерігалось зниження активності АТ III на 16,4 %, 2-ї групи – на 22,3 %, 3-ї – на 24,9 % ($p1-4 < 0,05$) із відсутністю міжгрупової різниці (табл. 1).

Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що СФА плазми крові у хворих усіх груп вірогідно нижча від контрольних показників: у 1-й групі – на 13,5 %, 2-й групі – на 12,4 %, 3-й групі – на 17,6 %, 4-й групі – на 19,4 % ($p1-4 < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Гальмування СФА відбувались за рахунок зниження ФФА: у хворих 1-ї групи показник вірогідно нижчим за контрольні на 27,5 %, у 2-й групі – на 30,8 %, у 3-й групі – на 41,7 %, у той час як у 4 групі було зареєстровано максимальне пригнічення ФФА – на 49,2 % ($p1-4 < 0,05$). Водночас, НФА у хворих усіх груп зростала, про що свідчить збільшення показника НФА у порівнянні з групою ПЗО відповідно на 20,0 %, 30,0 %, 40,0 % та 52,0 % ($p1-4 < 0,05$), із наявністю вірогідної різниці між групами 2 та 3, 3 та 4 ($p < 0,05$). Тобто у хворих 4-ї групи НФА набула компенсаторно максимальної інтенсивності ($p < 0,05$).

Водночас, мало місце вірогідне зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ): у 1-й групі – у 1,6 раза, у 2-й групі – в 1,7 раза, у 3 групі – у 1,8 раза, у 4 групі – у 1,9 раза ($p1-4 < 0,05$) у порівнянні з ПЗО із відсутністю вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,05$).

Активність фібринстабілізуючого фактора у хворих 1-ї групи знижувалась на 23,1 %, у 2-й групі – на 27,7 %, у 3-й групі – на 29,0 %, 4-й групі – на 31,7 % ($p1-4 < 0,05$), що свідчить про порушення посткоагуляційної фази згортання крові. У хворих на ХОЗЛ із супровідною GERX було встановлено вірогідне зниження ПАП: у хворих 1-ї групи – на 23,9 %, хворих 2-ї групи – на 40,0 %, 3-ї групи – на 48,9 % та 4-ї групи – на 45,0 % відповідно ($p1-4 < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці між 1 та 3, 2 та 3, 3 та 4 групами ($p < 0,05$) (табл. 1).

Результати дослідження чинників коагуляційного гемостазу, протизсідуючої та фібринолітичної систем вказують на формування у пацієнтів з ХОЗЛ із супровідною ГЕРХ гіперкоагуляційного синдрому, який поглиблюється в міру зростання ступеня тяжкості ГЕРХ. На користь даного твердження свідчать дані проведеного кореляційного аналізу. Між змінами основних показників, що характеризують коагуляційний гемостаз, та показниками, які характеризують клінічний перебіг ГЕРХ виявлено кореляційну залежність: між вмістом у крові фібриногену та площею ерозивних змін на СОС у пацієнтів з ЕПЕ ГЕРХ ($r=-0,739$ ($p<0,05$)), СФА та рН порожнини стравоходу ($r=0,712$ ($p<0,05$)), що підтверджує обумовленість вищезазначених розладів. Гіпоксія, за умов ХОЗЛ, активація анаеробного гліколізу, а також накопичені недоокиснені продукти та системний ацидоз є потужними активаторами системи коагуляційного гемостазу, які сприяють розвитку гіперкоагуляційного синдрому у хворих на ХОЗЛ. Порушення процесів мікроциркуляції в СОС внаслідок активації процесів зсідання крові на тлі недостатності чинників протизсідуючої та фібринолітичної систем є одним із потужних факторів ризику розвитку ЕП ГЕРХ, особливо її ерозивної форми.

Аналіз показників гемостазу та фібринолізу у обстежених хворих на ГЕРХ залежно від ОФВ₁ (%) показав, що із зростанням ступеня БОС активність зсідання зростає (табл. 2), за виключенням вмісту фібриногену (найбільш ймовірно внаслідок коагулопатії споживання), активність чинників протизсідуючої системи зменшується, сумарна та ферментативна активність фібринолізу зменшуються, а неферментативна компенсаторно зростає. Проведений кореляційний аналіз між показниками гемостазу та ОФВ₁ вказує на наявність взаємозалежності між ОФВ₁ і вмістом фібриногену ($r=0,511$ ($p<0,05$)), між вмістом у крові АТ III та ОФВ₁ ($r=0,592$ ($p<0,05$)), вмістом XIII і ОФВ₁ ($r=0,489$ ($p<0,05$)), ФФА та ОФВ₁ ($r=0,633$ ($p<0,05$)), ХЗФ та ОФВ₁ ($r=-0,489$ ($p<0,05$)).

У хворих на ГЕРХ нами встановлено активацію системи коагуляційного гемостазу на тлі зниження активності факторів протизсідуючої системи крові, гальмування СФА та ФФА плазми крові. Встановлені зміни свідчать про наявність переважаючого гіперкоагуляційного синдрому, який прогресує у напрямку від ЕН ГЕРХ до ЕПЕ ГЕРХ. Це підтверджується зниженням ПТЧ, ТЧ, зниженням вмісту в крові фібриногену (коагулопатія споживання), зниженням активності XIII фактора, АТ III, ПАП та Хагеман-залежного фібринолізу. Підвищення загального коагуляційного потенціалу крові компенсується зростанням активності НФА, що співпадає із результатами дослідження при ізольованому перебігу ХОЗЛ [12]. Ймовірними причинами встановлених гемокоагуляційних порушень за умов ХОЗЛ є накопичення в системному кровообігу вільних радикалів, токсичних субстанцій, які сприяють вивільненню біологічно активних речовин, цитокінів, активації калікреїн-кінінової системи, утворенню

плазміну та тромбіну з порушенням рівноваги між ними, зростання протромботичного статусу шляхом індукованої активними формами кисню та нітрогену монооксидом модифікації фібриногену, гальмування за умов гіпоксії печінкового синтезу ендогенних гепариноїдів, дисрегуляція експресії тромбомодуліну, зниження здатності захисту плазміну від антиплазміну шляхом впливу продуктів деградації високомолекулярного фібрину внаслідок впливу активованого інгібітора тромбін-залежного фібринолізу [12], розвитку стазу, сладж-феномену, еритроцитарних агрегатів у малому колі кровообігу з низькою швидкістю кровоплину. Наслідком значної активації гемокоагуляції на тлі пригнічення фібринолітичної активності плазми [16] крові є місцеве згортання крові в дрібних судинах легень та, ймовірно, СОС. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в «очищенні» циркуляторного русла від фібринових згустків, що утворюються за цих умов. У наших дослідженнях виявлене зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в легенях та СОС за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії органів, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів з наступним ушкодженням клітинних мембран епітелію СОС і замиканню «порочного» кола патогенезу прогресування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ.

7. Висновки

Наведені результати дослідження свідчать про тісний зв'язок та взаємообумовленість порушень системи гемокоагуляції та фібринолізу у хворих на ГЕРХ, що дозволило нам, з урахуванням нових даних, доповнити загальну концепцію розвитку та прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ.

1. Вірогідними факторами виникнення та прогресування ендоскопічно позитивної ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ є зниження активності антитромбіну III нижче 70 %; зниження ферментативної фібринолітичної активності більше 45 % від належних; зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу більше 55 % від належних.

2. Плазмозна гіперкоагуляція (активація 2-ї та 3-ї фаз), зниження антикоагулянтного потенціалу крові (активності антитромбіну III, XIII фактора), пригнічення сумарної фібринолітичної активності плазми крові внаслідок гальмування ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу, компенсаторне підвищення активності неферментативного фібринолізу, зростання протеолітичної активності плазми крові, що поглиблюються із зростанням тяжкості бронхообструктивного синдрому (ОФВ₁), сприяють розвитку ендоскопічно позитивної ерозивної ГЕРХ.

Література

1. Опарин, А. Г. Влияние сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на клиническое течение и функцию внешнего дыхания у больных хроническим об-

структивним захворюванням легких [Текст] / А. Г. Опарин, А. А. Опарин, А. В. Титкова // Гастроентерологія. – 2013. – № 3 (49). – С. 46–49.

2. Островський, М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 4. – С. 19–24.

3. Фадеенко, Г. Д. Динамика клинических проявлений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне лечения мелатонином [Текст] / Г. Д. Фадеенко, В. М. Каменир // Сучасна гастроентерол. – 2010. – № 3 (53). – С. 18–24.

4. Титкова, А. В. Клинико-функциональные и иммуновоспалительные особенности сочетанного течения хронического обструктивного заболевания легких и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их коррекция [Текст] / А. В. Титкова // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 1 (58). – С. 81–85.

5. Fass, R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease [Text] / R. Fass // American Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 98, Issue 3s. – P. S2–S7. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00009-1

6. Heading, R. C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review [Text] / R. C. Heading // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1999. – Vol. 231. – P. 3–8.

7. Бабак, О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От теории к практике [Текст] / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерол. – 2014. – № 4 (78). – С. 38–44.

8. Лазебник, Л. Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЕ»)» [Текст] / Л. Б. Лазебник, А. А. Машарова, Д. С. Бордин и др. // Тер. архив. – 2011. – № 1. – С. 45–50.

9. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Текст] / Ю. В. Васильев; под ред. Л. Б. Лазебник. – М.: Планида, 2011. – 24 с.

10. Бабак, М. О. Поширеність типових та атипичних проявів гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби [Текст] / М. О. Бабак // Укр. тер. журн. – 2011. – № 2. – С. 33–37.

11. Бабак, О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [Текст] / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко – К.: Интерфарма, 2000. – 175 с.

12. Ярцева, С. В. Гемореологічні порушення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучене з ішемічною хворобою серця, та їх корекція [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. / С. В. Ярцева. – Луганськ, 2005. – 27 с.

13. Тиц, Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов [Текст] / Н. Тиц; под ред. В. В. Меньшиков. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.

14. Лях, Ю. Е. Основы компьютерной биostatистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко и др. – Донецк: Папакіца Е. К., 2006. – 214 с.

15. Пилипенко, М. І. Лекції з математичної статистики для лікарів [Текст] / М. І. Пилипенко, Є. Б. Радзішевська, В. Г. Книгавко. – Харків, 2001. – 88 с.

16. Tillie-Leblond, I. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors [Text] / I. Tillie-Leblond, C. H. Marquette, T. Perez et. al // Annals of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 144, Issue 6. – P. 390–396. doi: 10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005

References

1. Oparin, A. G., Oparin, A. A., Titkova, A. V. (2013). Vlianie soputstvujushhej gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni na klinicheskoe techenie i funkciju vneshnego dyhani-ja u bol'nyh hronicheskim obstruktivnym zabolevaniem legkih. Gastroenterologija, 3 (49), 46–49.

2. Ostrovs'kyj, M. M., Herych, P. R. (2011). Do pytannia polimorbidnosti ta komorbidnosti u khvorykh na KhOZL. Ukr. pul'monol. zhurn., 4, 19–24.

3. Fadeenko, G. D., Kamener, V. M. (2010). Dinamika klinicheskikh projavlenij u pacientov s gastrojezofageal'noj refljksnoj boleznu v sochetanii s hronicheskim obstruktivnym zabolevaniem legkih na fone lechenija melatoninom. Suchasna gastroenterologija, 3 (53), 18–24.

4. Titkova, A. V. (2013). Kliniko-funkcional'nye i immunovospalitel'nye osobennosti sochetannogo techenija hronicheskogo obstruktivnogo zabolevanija legkih i gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni i ih korrekciya. Medicina s'ogodni i zavtra, 1 (58), 81–85.

5. Fass, R. (2003). Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. American Journal of Gastroenterology, 98 (3s), S2–S7. doi: 10.1016/s0002-9270(03)00009-1

6. Heading, R. C. (1999). Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 231, 3–8.

7. Babak, O. Ja. (2014). Gastrojezofageal'naja refljksnaja boleznu'. Ot teorii k praktike. Suchasna gastroenterol., 4 (78), 38–44.

8. Lazebnik, L. B., Masharova, A. A., Bordin, D. S. et al (2011). Rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija «Jepidemiologija gastrojezofageal'noj refljksnoj bolezni v Rossii («MJeGRE»)». Ter. arhiv, 1, 45–50.

9. Vasil'ev, Ju. V.; Lazebnyk, L. B. (Ed.) (2011). Gastrojezofageal'naja refljksnaja boleznu'. Moscow: Planida, 24.

10. Babak, M. O. (2011). Poshyrenist' typovykh ta atypovykh proiaviv hastroezofaheal'noi refljksnoi khvoroby. Ukr. ter. zhurn., 2, 33–37.

11. Babak, O. Ja., Fadeenko, G. D. (2000). Gastrojezofageal'naja refljksnaja boleznu'. Kyiv: Interfarma, 175.

12. Yartseva, S. V. (2005). Hemoreolohichni porushennia u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen', spoluchene z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia, ta ikh korektsiia. Lugansk, 27.

13. Tic, N.; Menshikov, V. V. (Ed.) (1997). Jenciklopedija klinicheskikh laboratornykh testov. Moscow: Labinform, 960.

14. Ljah, Ju. E., Gur'janov, V. G., Homenko, V. N. et al (2006). Osnovy komp'juternoji biostatistiki: analiz informacii v biologii, medicine i farmacii statisticheskim paketom MedStat. Doneck: Papakica E. K., 214.

15. Pylypenko, M. I., Radzishivs'ka, Ye. B., Knyhavyko, V. H. (2001). Lektsii z matematychnoi statystyky dlia likariv. Kharkiv, 88.

16. Tillie-Leblond, I., Marquette, C. H., Perez, T. et. al (2006). Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence

and risk factors. *Annals of Internal Medicine*, 144 (6), 390–396. doi: 10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00005

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Тацук В. К.
Дата надходження рукопису 05.10.2015

Дудка Інна Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002
E-mail dudka_i@list.ru

УДК: 616.12-008.3-005.8-036.1:615.22.015.4

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.53930

ВПЛИВ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

© С. М. Кисельов

З ціллю вивчити вплив бета-адреноблокаторів на варіабельність ритму, ектопічну активність серця, добовий профіль артеріального тиску, постінфарктне ремоделювання обстежено 235 хворих на Q-інфаркт міокарда. Встановлено, що бета-адреноблокатори у комплексному лікуванні хворих на Q-інфаркт міокарда знижують ризик формування аневризми лівого шлуночка (ЛШ), покращують показники варіабельності ритму, ектопічної активності серця, добового профілю артеріального тиску, внутрішньосерцевої гемодинаміки

Ключові слова: *постінфарктна аневризма, варіабельність ритму, добовий профіль артеріального тиску, постінфарктне ремоделювання*

The problem of myocardium infraction (MI) remains actually. An early postinfraction period is characterized with intensive remodeling of the left ventricle (LV) and high risk of dangerous complications that is ten times more than the monthly number of complications during the next year. The aim of research was the study of an influence of beta-1 adrenoreceptors on the heart rhythm variability, ectopic heart activity, daily profile of arterial pressure, postinfraction remodeling in patients with an acute Q-myocardium infraction.

Methods. *There were examined 235 patients with Q-myocardium infraction. There was evaluated the risk of forming LV aneurism, dynamic indices of combined daily monitoring of arterial pressure and electrocardiogram, echocardiography under influence of the complex treatment using beta-1 adrenoreceptors blockers.*

Results. *Under an influence of treatment there was established the growth of temporal indices of the heart rhythm variability (HRV), spectral indices that present the parasympathetic influence on the background of decrease of the spectral components of sympathetic origin and mean HR, decrease of ectopic heart activity, normalization of daily profile of arterial pressure, improvement of systolic and diastolic function of LV.*

Conclusions. *The use of beta-1 adrenoreceptors in the complex treatment of patients with acute Q-MI decreases the risk of forming LV aneurism, favors an improvement of HRV indices, ectopic heart activity, daily profile of arterial pressure, intracardiac hemodynamics*

Keywords: *myocardium infraction, heart aneurism, heart rhythm variability, daily profile of arterial pressure, postinfraction remodeling*

1. Вступ

Не зважаючи на численні дослідження проблеми інфаркту міокарда (ІМ), вона не втрачає актуальності [1]. Це обумовлено високою розповсюдженістю, госпітальною летальністю та смертністю хворих на ІМ у віддалені строки [2]. Ранній постінфарктний період характеризується інтенсивним ремоделюванням лівого шлуночка (ЛШ) та високим ризиком небезпечних ускладнень, що в десять разів перевищує щомісячну кількість ускладнень протягом наступного року [3]. Комплексні архітектурні зміни міокарда

хворого у гострому періоді ІМ призводять до адаптивного ремоделювання серця у вигляді дилатації та стоншення міокарда в зоні інфаркту, що збільшує ризик розвитку серцевої недостатності, аневризми та розриву серця [4]. Передумовою формування несприятливих типів ремоделювання ЛШ є фактори, що збільшують навантаження на серце і призводять до підвищення внутрішньосерцевого тиску: наприклад, тахікардія, артеріальна гіпертензія чи гемодинамічно значущі порушення серцевого ритму, які розвиваються у понад 20 % випадків і є безпосередньою