

AGONIST OF IMIDAZOLINE RECEPTORS - PHYSIOTENS IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS OF TYPE 2

T.V.Kazantseva, S.V.Bilets'kyi

Abstract. Physiotens therapy was administered to 22 patients with essential hypertension and diabetes mellitus of type 2 during 20 weeks. The findings of echocardiography, the level of glycosylated hemoglobin, immunoreactive insulin, the parameters of lipid metabolism were evaluated. An improvement of the hemodynamic parameters, regression of left ventricular hypertrophy, positive dynamics of the indices of carbohydrate and lipid metabolisms were established upon the termination of treatment.

Key words: essential hypertension, diabetes mellitus, Physiotens.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2. – P.26-29

Надійшла до редакції 7.02.2006 року

УДК 616.248:616-005.1-08

С.В.Коваленко, І.В.Дудка

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІВНЯ КАТЕХОЛАМІНІВ ТА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У 28 хворих на бронхіальну астму оцінювали стан показників плазмової ланки системи гемостазу: за рівнем фібриногену в плазмі; активністю анти-тромбіну III; XIII фактору; Хагеман-залежного фібринолізу; потенційної активності плазміногена та вміст антиплазмінів; фібринолітичною активністю крові. Цитохімічним методом визначали вміст катехоламінів в одному пересічному еритроциті. При загостренні брон-

хіальної астми спостерігається підвищення рівня катехоламінів в еритроцитах та фібриногену в крові, активація сумарної фібринолітичної активності плазми крові на тлі гальмування ферментативного (Хагеман-залежного) фібринолізу та компенсаторного підвищення неферментативного фібринолізу.

Ключові слова: бронхіальна астма, гемостаз, катехоламіни, еритроцити, фібриноліз.

Вступ. На сьогодні бронхіальна астма (БА) належить до розповсюдженої інвалідизуючої патології. Захворюваність на БА в Україні у 2003 році становила 25,8 на 100 тис. населення; у 2002 році цей показник становив 25,4 на 100 тис. населення, тобто, за один рік захворюваність на БА збільшилася на 1,6 %. Проблема лікування та запобігання прогресуванню симптомів БА є надзвичайно актуальною. Однією з причин тяжкого перебігу БА та резистентності до терапії є погіршення мікроциркуляції в легенях та тромбоемболічні ускладнення.

У генезі гемостазіологічних змін при БА обговорюється роль порушень клітинної та плазмової ланок системи гемостазу: дисбалансом у системі стимуляторів та інгібіторів агрегації тромбоцитів, зміни рівня в крові активаторів плазміногена та інгібіторів фібринолізу, які синтезуються в легенях [8]. У літературі, присвяченій проблемі регуляції системи згортання крові та регуляторної ролі симпато-адреналової системи (САС), важливе місце належить вивченню впливу катехоламінів (КА) на гемокоагуляцію. У чисельних дослідженнях показано, що введення КА викликає прискорення згортання крові та посилення фібринолізу. Встановлено, що в механізмі розвитку гіперкоагуляції під впливом введення КА важливу роль відіграє низка факторів: активація

фактору Хагемана, швидке зростання концентрації тканинного активатора плазміногена (ТАП), вивільнення в кровотік із судинної стінки тканинного тромбoplastину, підвищення вмісту антигемоглобінового глобуліну та проакцелерину, посилення адгезії та агрегації кров'яних пластинок тощо [4].

Порушення реологічних та гемостазіологічних параметрів при БА, безумовно, викликає розлади в системі мікроциркуляції легень, проте мало уваги приділяється ролі еритроцитарної ланки гемостазу та впливу змін депонування КА в еритроцитах (Ер) на розвиток цих порушень.

Доцільно, на нашу думку, дослідити взаємозв'язок змін рівня КА в Ер з показниками плазмової ланки системи гемостазу у хворих на БА.

Мета дослідження. Вивчити рівень КА в Ер та зміни показників плазмової ланки системи гемостазу у хворих на БА.

Матеріал і методи. Обстежено 28 хворих на БА легкої та середньої тяжкості персистуючого перебігу (середній вік 48 ± 4 роки), та 10 практично здорових людей відповідного віку. Діагноз БА встановлювали згідно з відповідними критеріями [7]. Оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові (3-тю фазу) за рівнем фібриногену в плазмі; антизгортальний потенціал крові (активність антитромбіну III (АТIII); фібринолітичний потен-

ціал крові (сумарну (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність крові, активність Хагеман-залежного фібринолізу) потенційну активність плазміногена (ПАПГ) та вміст антиплазмінів); посткоагуляційну фазу (активність XIII фактору (фібринази)) у крові проводилося за допомогою реактивів фірми «Simko Ltd». Цитохімічним методом (Г.І.Мардар, Д.П. Кладієнко, 1986) визначали і морфометричним методом підраховували вміст КА в одному пересічному Ер в умовних одиницях (у.о.) [1].

Результати дослідження та їх обговорення.

При вивченні депо КА в Ер встановлено, що в практично здорових людей спостерігається вікове зниження вмісту КА в Ер, що в середньому становить $3,14 \pm 0,04$ (у.о.) в одному пересічному Ер в осіб зрілого віку. У хворих на БА в період ремісії спостерігається незначне зниження вмісту КА в Ер, що в середньому становить $2,87 \pm 0,01$ (у.о.).

Під час нападу ядухи спостерігали суттєве зростання вмісту КА в Ер у всіх обстежених хворих – $17,38 \pm 0,01$ (у.о.), ($p < 0,05$), (рис. 1 та 2), зумовлене, насамперед, гіпоксією та значною активацією САС. Одразу після нападу ядухи у всіх обстежених хворих спостерігали істотне зменшення вмісту КА в Ер – $0,7 \pm 0,44$ (у.о.), ($p < 0,05$), (рис. 3), пов'язане зі швидкою інактивацією КА в судинному руслі та виведенням з організму, перш за все, адреналіну.

У відновний міжнападний період спостерігали два типи змін вмісту КА в Ер: I тип реакції –

зниження рівня КА до вікової норми відмічали в пацієнтів із відновленням бронхіальної прохідності (зворотною бронхіальною обструкцією (ПОШ_{вид} у межах 80-95% від належних, добова варіабельність ПОШ_{вид} не перевищувала 20% за результатами пікфлоуметрії)), що відбувалось у середньому протягом декількох діб.

II тип реакції, який проявлявся збереженням підвищеного вмісту КА в Ер впродовж більш тривалого періоду в порівнянні з особами з I типом реакції, спостерігали в 10 хворих на БА із супровідною артеріальною гіпертензією (АГ). Відмічали збільшення кількості включень КА в одному Ер на фоні загального зниження кількості клітин, забарвлених на КА – $4,7 \pm 0,02$ у.о., ($p < 0,05$), спостерігали також багато «спустошених» гемолізованих Ер. У даної групи хворих відмічали неповне відновлення бронхіальної прохідності (зниження ПОШ_{вид}, добова варіабельність ПОШ_{вид} > 20%) (рис. 4), що свідчить про неповну клініко-лабораторну ремісію в даної групи хворих.

Виявлені зміни рецепторного апарату Ер, а саме порушення їх здатності депонувати та переносити гормони, відображають порушення функціонування β_2 -рецепторів на мембранах Ер, що сприяє зниженню ефектів КА на бронхіальну прохідність, формуванню незворотної бронхообструкції. Мембрану червонокривця, як найбільш доступної клітини для дослідження, можливо розглядати як модель клітинної мембрани, що містить β -рецептори і відображає β -рецепторний стан міоци-

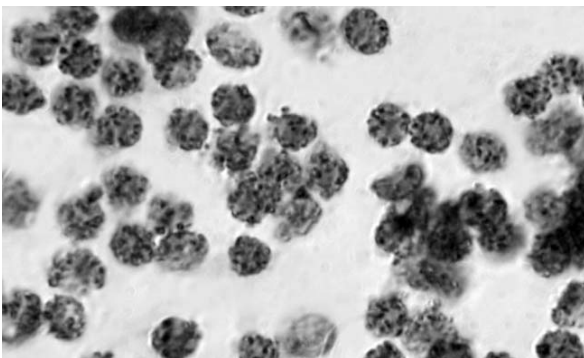


Рис. 1. Еритроцити з включеннями катехоламінів у період нападу ядухи у хворих на бронхіальну астму (чорні грудки – включення катехоламінів) Цитохімічний метод. Збільшення (об.90, ок. 20).

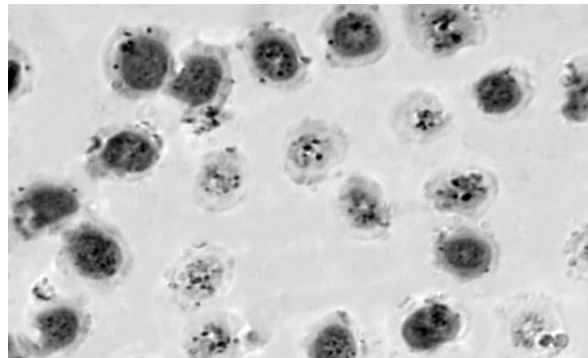


Рис. 3. Еритроцити з включеннями катехоламінів у хворих на бронхіальну астму відразу після купірування нападу ядухи (різке зниження кількості включень катехоламінів) Цитохімічний метод. Збільшення (об. 90, ок. 20).

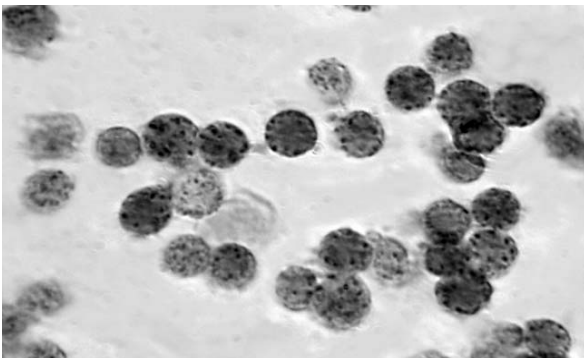


Рис. 2. Еритроцити з включеннями катехоламінів у практично здорових осіб Цитохімічний метод. Збільшення (об. 90, ок. 20).

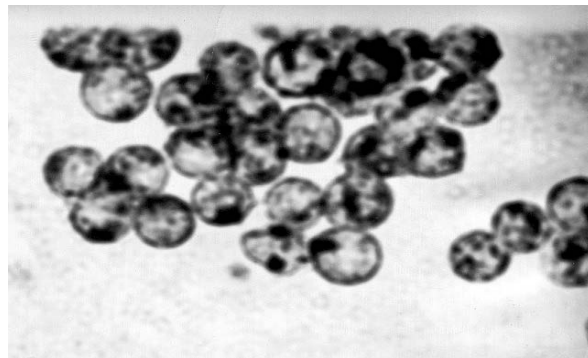


Рис. 4. Включення катехоламінів в еритроцитах хворих на бронхіальну астму (II тип реакції) після нападу Цитохімічний метод. Збільшення (об.90, ок. 20).

тів бронхів. Відомо, що в умовах тривалої активації САС спостерігається так званий синдром «порушення регуляції» β -рецепторів - зниження чутливості та зменшення кількості β -рецепторів у випадках, коли концентрація КА у плазмі постійно підвищена, що спостерігається при гіпоксії [5]. У хворих на БА із супутньою АГ домінує II тип відновлення катехоламіндепонуючої функції Ер, що можна пояснити, на нашу думку, підтриманням на вищому рівні активацію САС, взаємозумовлену підвищенням артеріального тиску.

Таким чином, під час нападу ядухи у хворих на БА відбувається зростання рівня КА в Ер, що корелює, за даними літератури, із зростанням їх рівня в плазмі крові та викликає спазм судин, погіршення мікроциркуляції та посилення гіперкоагуляції крові [4]. Після нападу ядухи в частини хворих рівень КА в Ер все ще залишається високим, що підтримує стан гіперкоагуляції та розлади мікроциркуляції.

Значну роль у патогенезі БА відіграють зміни в системі гемостазу. Дані, отримані на моделі алергічної гіперреактивності повітроносних шляхів мишей, свідчать, що порушення згортання крові та фібринолізу впливають на розвиток та підтримання високої активності запального процесу в бронхолегеновому апараті при БА. Запальні механізми, які призводять до скорочення гладеньких м'язів та розвитку гіперреактивності, можуть бути пов'язані з накопиченням екстраваскулярного фібрину, плазмових ексудатів і запальних клітин, які обтурують дихальні шляхи [9]. Прокоагулянтна активність та послаблений фібриноліз є ранніми важливими показниками, що сприяють відкладанню фібрину і альвеолярно-епітеліальному ушкодженню у дистальних дихальних шляхах [6, 10].

За даними нашого дослідження (табл.), у хворих на БА під час нападів ядухи спостерігалось зростання рівня фібриногену на 40% у порівнянні з контрольною групою, що становило $3,73 \pm 0,76$ та $2,66 \pm 0,39$ г/л відповідно ($p < 0,001$). Як відомо, фібриноген є білком гострої фази, його концентрація значно зростає під час запалення [9]. Одним із маніфестних проявів запального процесу дихальних шляхів є пропотівання різноманітних плазмових білків, а саме фібриногену та тромбіну, у просвіт дихальних шляхів. За рахунок підвищеної проникності капілярів фібриноген відкладається та накопичується в мікро-

циркуляторному руслі, у стінках судин та бронхів, викликаючи фіброз органа та призводячи до прогресування незворотного компонента бронхіальної обструкції. Тромбін розщеплює фібриноген з утворенням фібрину, який здатний інактивувати сурфактант та зв'язувати ліпопротеїди низької щільності, стимулюючи проліферацію гладенько-м'язових клітин [6].

Встановлено, що у хворих на БА під час нападів відбуваються гіперкоагуляційні зміни за рахунок активації неферментативного фібринолізу. Спостерігалось зростання активності плазмових факторів згортання крові, а саме: СФА зростала порівняно з віковою нормою і становила $1,56 \pm 0,06$ та $1,31 \pm 0,08$ Е440/мл/год відповідно ($p > 0,05$). Найбільше зростала НФА - на 62 % відносно норми і становила $0,78 \pm 0,03$ Е440/мл/год ($p < 0,001$). При дослідженні рівня НФА вірогідне підвищення відзначалося зростанням його питомої ваги в структурі СФА. Показник ФФА в усіх досліджуваних групах вірогідно ($p < 0,05$) не змінювався порівняно з групою здорових осіб. Помірне зростання СФА та НФА без зростання активності ФФА може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків у системі гемомікроциркуляції [4]. Вищевказане призводить до порушення локального кровообігу, дифузійно-вентиляційних порушень в альвеоло-капілярних мембранах із подальшим наростанням гіпоксії, активацією САС, десенситизацією β -рецепторів на мембранах клітин та розвитком астматичного статусу. Депресія ФФА у хворих на БА є одним з факторів, що створює умови для пропотівання та накопичення екстраваскулярного фібрину, що, можливо, сприяє прогресуванню БА. Пригнічення процесів ферментативного фібринолізу пов'язано із зменшенням кількості плазміногена та його активаторів. Так, досліджуючи ПАП, ми не спостерігали вірогідного зростання активності цього показника, у порівнянні з практично здоровими: $16,10 \pm 0,76$ та $15,32 \pm 0,97$ (хв) відповідно. Вміст антиплазміну був вірогідно ($p < 0,05$) зниженим у хворих на БА, $82,03 \pm 1,44$ у порівнянні із $99,27 \pm 2,45$ (%) у нормі.

За рахунок викиду значної кількості біологічно-активних речовин при загостренні БА відбувається активація згортальної системи крові, як наслідок – зростання рівня АТІІІ, інгібітору протеаз, $109,13 \pm 4,5$ ($p < 0,05$). Вірогідно зниження рівня

Таблиця

Показники плазмової ланки гемостазу у хворих на бронхіальну астму під час загострення ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=10)	Хворі на БА (n=28)	p
Фібриноген, г/л	$2,66 \pm 0,39$	$3,73 \pm 0,76$	$< 0,001$
СФА, Е440/мл/год	$1,31 \pm 0,08$	$1,56 \pm 0,06$	$> 0,05$
НФА, Е440/мл/год	$0,48 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,03$	$< 0,001$
ФФА, Е440/мл/год	$0,83 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,03$	$> 0,05$
ПАПГ, хв	$18,94 \pm 0,97$	$16,10 \pm 0,76$	$< 0,05$
Антиплазміни, %	$104,68 \pm 2,45$	$82,03 \pm 1,44$	$< 0,05$
АТ ІІІ, %	95 ± 6	$109,13 \pm 4,5$	$< 0,05$
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	20 ± 5	$35,13 \pm 1,24$	$< 0,001$
ХІІІ фактор, %	100 ± 5	$53,24 \pm 1,54$	$< 0,001$
КА, у.о.	$2,87 \pm 0,01$	$17,38 \pm 0,01$	$> 0,05$

Хагеман-залежного фібринолізу (збільшення часу лізису еуглобулінового згустка) $33,83 \pm 1,96$ (хв) у хворих на БА в порівнянні із 20 ± 5 (хв) у здорових осіб, свідчить про порушення внутрішнього механізму активації плазміногена, що вказує на зростання прокоагуляційної активності крові. Виявлено вірогідне (42% ($p < 0,001$)) зниження рівня XIII фактору при загостренні у хворих на БА. Цей факт при підвищеному рівні фібриногену в крові може свідчити про підвищення споживання XIII фактору в умовах зростання його локальної потреби. Активация плазмового фібринолізу у хворих на БА, зумовлена, насамперед, зниженням вмістом антиплазмінів. Вірогідно відбувається перерозподіл концентрації рівня фібриногену – за рахунок зростання його концентрації в легенях.

Внаслідок лізису ригідних «спустошених» Ер у кров виділяються фактори агрегації тромбоцитів, АТФ, КА та серотонін, які сприяють активації тромбоцитів. На тромбоцитарній плазматичній мембрані є специфічні рецептори до КА та інших біологічно-активних речовин. Запускається каскад реакцій активації клітинного, а саме тромбоцитарного гемостазу. Ер відіграють роль в утворенні не тільки первинного клітинного тромбу, але в активації плазмового гемостазу. Вони утворюють поверхню, на якій відбуваються реакції активації факторів згортання крові. Окрім того, Ер виділяють речовини, що активують процеси тромбоутворення та інгібують фібриноліз [3].

Встановлено прямий кореляційний зв'язок ($r=0,065$) між вмістом КА в Ер у хворих на БА та рівнем фібриногену в плазмі крові, рівень якого зростає у хворих при високій активності запального процесу в легенях та значній бронхообструкції.

Одним із чинників активації згортальної системи крові у хворих на БА, є, на нашу думку, підвищений вміст КА в Ер.

Висновки

1. У хворих на бронхіальну астму під час загострення спостерігаються ознаки вираженої гіперкоагуляції крові.

2. Збільшення часу плазмового лізису пов'язано із зменшенням потенційної активності плазміногена та його активаторів, що зумовлює пригнічення процесів фібринолізу.

3. Підвищення вмісту фібриногену, що сприяє гіперкоагуляції крові, пов'язано з активним

запальним процесом у легенях та підвищеним вмістом катехоламінів в еритроцитах, на що вказує висока сила кореляційного зв'язку.

Перспективи подальших досліджень. Додільно, на нашу думку, продовжити вивчення рівня КА в Ер у хворих на БА в динаміці базисної протизапальної терапії захворювання, а також при застосуванні препаратів, що покращують мікроциркуляцію та морфофункціональні властивості еритроцитів.

Література

1. Мардарь А.И., Кладиенко Д.П. Цитохимический метод определения катехоламинов в эритроцитах // Лаб. дело. - 1986. - №10. - С. 586-588.
2. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз та неспецифічні захворювання легень».
3. Система свертывания крови при старении / Коркушко О.В., Коваленко А.Н. – К.: Здоров'я, 1988. – 216 с.
4. Anker S.D. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure // Europ. Heart J. - 1998. - Vol.18, Suppl. F. - P.56-61.
5. Bristow M. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 558-569.
6. Idell S. Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways // Crit. Care Med. - 2002. - Vol.30. - P. 274-280.
7. Global initiative for Asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. Publication Number 02-3659. – 2002. – Vol.1. – P. 1-158.
8. Michael A., Matthay and John A. Clements. Coagulation-dependent mechanisms and asthma // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol.114. - P. 20-23.
9. Wagers S.S. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness // J. Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114. - P.104-111.
10. Ware L.B., Fang X., and Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in acute lung injury // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2003. - Vol. 285. - P. 514-521.

A CORRELATION OF THE LEVEL OF CATECHOLAMINES AND SOME PARAMETERS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

S.V.Kovalenko, I.V.Dudka

Abstract. The state of the parameters of the plasmic component of the hemostatic system was evaluated in 28 patients with bronchial asthma (BA): according to the level of plasmic fibrinogen; the activity of antithrombin III; factor XIII; Hageman-dependent fibrinolysis; plasminogen and antiplasmins; blood fibrinolytic activity. The content of catecholamines in one ordinary erythrocyte was determined by means of the cytochemical method. Upon BA exacerbation an elevation of the level of erythrocytic catecholamines and blood fibrinogen, an activation of the total blood plasma fibrinolytic activity against a background of inhibited enzymatic (Hageman-dependent) as well as a compensatory increase of nonenzymatic fibrinolysis are observed.

Key words: bronchial asthma, hemostasis, catecholamines, erythrocytes, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2. - P.29-32

Надійшла до редакції 20.12.2005 року