

АНАЛІЗ ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З ОЖИРІННЯМ

Резюме. Мета дослідження — провести аналіз стану протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові у хворих на бронхіальну астму (БА), поєднану з ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 хворих, які були розподілені на групи. Основну групу становили 20 хворих на БА в поєднанні з ожирінням (II група), дві групи порівняння — 10 хворих на БА з нормальною масою тіла (I група) та 10 хворих з ожирінням і без патології бронхолегеневої системи (III група). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. У хворих на БА досліджували показники протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові. **Результати.** Аналіз отриманих даних у хворих на БА показав зростання активності плазмових факторів згортання крові: сумарна фібринолітична активність зростала порівняно із контрольною групою та становила $1,46 \pm 0,13$ E440/мл/год при показниках у практично здорових осіб $1,23 \pm 0,16$ E440/мл/год ($p < 0,05$). Крім того, зростання відзначалося і в групі пацієнтів з ізольованим ожирінням (на 38,5 % порівняно з групою практично здорових осіб), що можна пояснити підвищенням активності запального процесу за рахунок імунних зрушень, пов'язаних із біологічною активністю жирової тканини, як додаткового джерела прозапальних цитокінів. **Висновки.** При поєднанні бронхіальної астми та ожиріння спостерігається активація фібринолітичної та протеолітичної систем крові, що сприяє виникненню мікроциркуляторних і гемостатичних розладів, посиленню запального процесу. При ожирінні як стані системної запальної відповіді відзначається активація фібринолітичної та протеолітичної систем крові більш виражено, ніж при бронхіальній астмі.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, протеоліз, фібринолітична активність.

Вступ

Сьогодні стало зрозумілим те, що проблема поєднання захворювань є однією із найскладніших для лікарів. Упродовж останніх років у світі підвищується рівень захворюваності на бронхіальну астму, зростає частота тяжких та ускладнених форм [6]. Одним із захворювань, що створюють передумови для погано контрольованого та тяжчого перебігу бронхіальної астми (БА), низької якості життя хворих, є ожиріння [7].

Але й тепер відсутній єдиний погляд на патогенетичні механізми розвитку хронічного запального процесу в бронхолегеновому апараті. Крім того, ожиріння — це стан системної запальної відповіді, а жирова тканина — не інертна субстанція, а джерело прозапальних медіаторів, у тому числі С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкінів (IL-4–6, IL-13), інгібітору активатора плазміногену, еотаксину, судинного ендотеліального фактора росту, протеїну хемотаксису моноцитів. Крім того, при ожирінні пригнічується синтез протизапального цитокіну адипонектину та IL-10. Створюються умови для взаємообтяження, погіршення прогнозу, недостатньої ефективності терапії [4, 5].

У хворих на БА відмічено підвищення фібринолітичної активності крові, збільшення концентрації плазміногену, плазміну та продуктів розпаду фібрину в крові. Система протеолізу містить набір протеолітичних ферментів, узгоджена дія яких лежить в основі гемокоагуляції, фібринолізу, імунних реакцій, регуляції артеріального тиску [2]. Тепер протеоліз прийнято розглядати як особливу форму біологічного контролю, здійснюваного за допомогою реакцій обмеженого протеолізу. За участю протеолітичних ферментів відбуваються регуляція рівня медіаторів запалення, утворення з попередників активних форм ферментів, що беруть участь у запальній реакції, тощо [1]. Ураховуючи, що взаємозв'язки протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові є актуальними та недостатньо

Адреса для листування з авторами:

Федів О.І.

E-mail: bmv@bsmu.edu.ua

© Федів О.І., Мельник О.Б., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

вивченими при поєднаній патології, доцільно з'ясувати зміни в основних патогенетичних ланках розвитку БА та ожиріння у крові таких хворих.

Мета дослідження: провести аналіз стану протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням.

Матеріал і методи

Обстежено 40 хворих віком від 18 до 60 років (середній вік — 33,1 року), серед них — 22 жінки (55,0 %) та 18 чоловіків (45,0 %). Хворі на БА обстежувались під час стаціонарного лікування в пульмонологічному відділенні обласної клінічної лікарні та при зверненні в поліклініку. Обстежувані були розподілені на групи. Основну групу становили 20 хворих на БА в поєднанні з ожирінням (II група), дві групи порівняння — 10 хворих на БА з нормальною масою тіла (I група) та 10 хворих з ожирінням і без патології бронхолегеневої системи (індекс маси тіла (ІМТ) — 25,0 кг/м²) (III група). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Діагноз і стадію БА встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. з урахуванням результатів клінічного перебігу та лабораторно-інструментальних даних [3]. ІМТ розраховували за формулою Кетле: маса тіла (у кг)/ріст (у м²). Його величину від 18 до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, від 25 до 29,9 кг/м² — як надмірну, понад 30 кг/м² — як ожиріння.

Протеолітичну активність плазми крові визначали, використовуючи азосубстрати: азоальбумін (лізис низькомолекулярних білків), азоказеїн (лізис високомолекулярних білків) і азокол (лізис колагену) [5]. Сумарну фібринолітичну (СФА), неферментативну фібринолітичну (НФА) та ферментативну фібринолітичну активність (ФФА) плазми крові визначали за методикою О.Л. Кухарчука з використанням реактивів фірми Simko Ltd (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою

ліцензійної програми Microsoft Excel. Досліджені величини подано у вигляді вибіркового середнього значення, помилки середнього значення. Для оцінки взаємозв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції, статистичну значущість якого перевіряли за відповідною формулою і порівнювали з табличним (t-критерій Стьюдента).

Результати дослідження

Аналіз отриманих даних у хворих на БА показав зростання активності плазмових факторів згортання крові: СФА зростала порівняно з контрольною групою і становила $1,46 \pm 0,13$ Е440/мл/год при показниках у практично здорових осіб $1,23 \pm 0,16$ Е440/мл/год ($p < 0,05$). Крім того, зростання відзначалося і в групі з ізольованим ожирінням (на 38,5 % порівняно з групою практично здорових осіб), що можна пояснити підвищенням активності запального процесу за рахунок імунних зрушень, пов'язаних із біологічною активністю жирової тканини, як додаткового джерела прозапальних цитокінів. При дослідженні рівня НФА вірогідне підвищення відзначалося зростанням його частки в структурі СФА. Показники СФА, НФА, ФФА в основній групі вірогідно ($p < 0,05$) зростали порівняно із здоровими особами (СФА — на 36,5 %), переважно — за рахунок НФА. Показник ФФА вірогідно ($p < 0,05$) не змінювався як при БА, так і при ожирінні порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 1).

У хворих на БА відносно нормальний рівень ФФА може свідчити про нетривалу активацію системи фібринолізу при загостренні захворювання, що при ліквідації нападів ядухи швидко відновлюється до нормальних показників і в період між нападами суттєво не відрізняється від показників практично здорових осіб. Крім того, аналізуючи показники фібринолітичної активності плазми крові в основній групі (у хворих на БА в поєднанні із ожирінням), відзначають деяке сповільнення фібринолізу порівняно із групою ізольованого ожиріння, що може сприяти розвитку мікроциркуляторних порушень та виникненню тромботичних ускладнень.

Результати дослідження протеолітичної активності білків за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) наведено в табл. 2.

Обговорення результатів

Аналізуючи наведені показники, можна відзначити деяке зниження інтенсивності лізису низькомолекулярних білків у хворих I групи (на 21 % порівняно з групою

Таблиця 1. Показники фібринолітичної активності плазми крові, Е440/мл/год

Показники	I група, n = 10	II група, n = 20	III група, n = 10	Контрольна група, n = 10
СФА	$1,46 \pm 0,13^*$	$1,73 \pm 0,16^*$	$2,00 \pm 0,16^*$	$1,23 \pm 0,16$
НФА	$0,62 \pm 0,06^*$	$0,75 \pm 0,12^*$	$1,05 \pm 0,10^*$	$0,47 \pm 0,09$
ФФА	$0,84 \pm 0,12$	$0,98 \pm 0,13$	$0,95 \pm 0,15$	$0,74 \pm 0,16$

Примітка: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою практично здорових осіб.

Таблица 2. Показники протеолітичної активності плазми крові, мг/мл за 1 год

Показники	I група, n = 10	II група, n = 20	III група, n = 10	Контрольна група, n = 10
ПАК за лізісом азоальбуміну	1,34 ± 0,23	2,28 ± 0,19*	2,06 ± 0,14*	1,7 ± 0,2
ПАК за лізісом азоказеїну	1,17 ± 0,15	2,14 ± 0,19*	2,10 ± 0,18*	1,54 ± 0,17
ПАК за лізісом колагену	0,57 ± 0,07	0,81 ± 0,07*	1,05 ± 0,05*	0,54 ± 0,07

Примітка: * — різниця вірогідна ($p < 0,05$) порівняно з групою практично здорових осіб.

практично здорових осіб) та зростання протеолітичної активності в II та III групах (на 25 % порівняно з групою практично здорових осіб). Отже, найвища протеолітична активність білків за лізісом азоальбуміну та азоказеїну реєструється у хворих при поєднанні БА та ожиріння, що призводить до більш виражених зрушень у системі протеолізу порівняно з ізольованим перебігом БА.

Важливе значення для характеристики активності протеолізу має дослідження азоколагену. При аналізі інтенсивності лізису колагену виявлено, що у хворих III групи (ізольоване ожиріння) зростання показників відмічається майже вдвічі, у хворих основної групи відзначається його зростання порівняно з контрольною групою на 33 % ($p < 0,05$).

Висновки

1. При поєднанні бронхіальної астми та ожиріння спостерігається активація фібринолітичної та протеолітичної систем крові, що сприяє виникненню мікроциркуляторних і гемостатичних розладів, посиленню запального процесу.

2. При ожирінні як стані системної запальної відповіді відзначається активація фібринолітичної та протеолітичної систем крові більш виражено, ніж при бронхіальній астмі.

Перспективи подальших досліджень. Вивчається генетична складова поєданого перебігу бронхіальної астми та ожиріння, залежність клініко-патогенетичних особливостей та лікування від поліморфізму генів.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: www.ifp.kiev.ua
2. Boulet L.P. Asthma-related comorbidities / L.P. Boulet, M.E. Boulay // *Expert Rev. Respir. Med.* — 2011. — Vol. 5. — P. 377-393.
3. Ducharme F.M. Steroid responsiveness and wheezing phenotypes / F.M. Ducharme, M. Krajcinovic // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2011. — Vol. 12. — P. 170-176.
4. Haldar P. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 1. — P. 218-224.
5. Kowalski M.L. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies / M.L. Kowalski [et al.] // *Allergy.* — 2011. — Vol. 66, № 1. — P. 32-38.
6. Lessard A. Obesity and asthma: a specific phenotype? [Text] / A. Lessard, H. Turcotte, Y. Cormier [et al.] // *Chest.* — 2008. — Vol. 134. — P. 317-323.
7. Moore W.C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program [Text] / W.C. Moore, D.A. Meyers, S.E. Wenzel [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181. — P. 315-323.
8. Burden of comorbidity in individuals with asthma / A. Gershon, C. Wang, J. Guan [et al.] // *Thorax.* — 2010. — № 65(7). — P. 612-618.

Отримано 20.10.16 ■

Федив А.И., Мельник Е.Б.

ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

АНАЛИЗ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Резюме. Цель исследования — провести анализ состояния протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови у больных бронхиальной астмой (БА), сочетанной с ожирением. **Материалы и методы.** Обследованы 40 больных, которые были распределены на группы. Основную группу составили 20 больных БА в сочетании с ожирением (I группа), две группы сравнения — 10 больных БА с нормальной массой тела (II группа) и 10 больных с ожирением и без патологии бронхолегочной системы (III группа). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. У больных БА исследовали показатели протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови.

Результаты. Анализ полученных данных у больных БА показал рост активности плазменных факторов свертывания крови: суммарная фибринолитическая активность увеличивалась по сравнению с контрольной группой и составляла $1,46 \pm 0,13$ Е440/мл/ч при показателях у практически здоровых лиц $1,23 \pm 0,16$ Е440/мл/ч ($p < 0,05$). Кроме того, рост отмечался и в группе с изолированным ожирением (на 38,5 % по сравнению с группой практически здоровых лиц), что можно объяснить повышением активности воспалительного процесса за счет иммунных сдвигов, связанных с биологической активностью жировой ткани, как дополнительно источника провоспалительных цитокинов. **Выводы.** При

сочетании бронхиальной астмы и ожирения наблюдается активация фибринолитической и протеолитической систем крови, которая способствует возникновению микроциркуляторных и гемостатических расстройств, усилению воспалительного процесса. При ожирении как состоянии системного

воспалительного ответа отмечается активация фибринолитической и протеолитической систем крови более выражено, чем при бронхиальной астме.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, протеолиз, фибринолитическая активность.

Fediv A.I., Melnik E.B.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

ANALYSIS OF PROTEOLYTIC AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY OF THE BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH OBESITY

Summary. Aim of the study — to conduct the analysis of the performance of proteolytic and fibrinolytic activity of the blood plasma in patients with bronchial asthma (BA) combined with obesity.

Materials and methods. The study included 40 patients divided into groups. The basic group consisted of 20 patients with BA associated with obesity (II group), two comparison groups — of 10 patients with BA and normal body weight (I group) and 10 patients with obesity and without pathology of the bronchopulmonary system (III group). Control group included 10 apparently healthy persons. In patients with BA, there were investigated the indexes of proteolytic and fibrinolytic activity of the blood plasma. **Results.** Analysis of the obtained data in patients with BA showed an increase of activity of plasma coagulation factors: total fibrinolytic activity increased in comparison to the control group, and in patients with BA it was 1.46 ± 0.13 E440/ml/h, while in apparently healthy

persons — 1.23 ± 0.16 E440/ml/h ($p < 0.05$). In addition, an increase was marked and in the group of patients with the isolated obesity (by 38.5 % as compared to the group of apparently healthy persons), that can be explained by the growth of activity of inflammatory process due to the immune changes related to biological activity of fatty tissue as an additional source of proinflammatory cytokines. **Conclusions.** In combination of bronchial asthma and obesity, there is an activation of fibrinolytic and proteolytic systems of the blood that leads to microcirculatory and hemostatic disorders, enhancement of inflammatory process. In obesity as the state of systemic inflammatory response, the activation of fibrinolytic and proteolytic blood systems is more significant, than in bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, obesity, proteolysis, fibrinolytic activity.