

УДК 612.015.1+616.13 616.14.002

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА В РАЗВИТИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Смолиенко В.Н., Анисимова Л.В., Притуло О.А., Кубышкин А.В.
 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Хроническая венозная недостаточность является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем для индустриально развитых стран. Однако вопрос патогенеза образования трофических язв остается дискуссионным. Обследование 95 пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей осложненной микробной экземой и трофической язвой выявило, что нарушение динамического равновесия между неспецифическими протеиназами и их ингибиторами зависит от характера и степени выраженности язвенного поражения при варикозной болезни, что может служить критерием тяжести данной патологии. Эластазоподобная активность является информативным маркером в развитии трофических язв при варикозной болезни, а степень ее повышения может служить дифференциально-диагностическим и прогностическим критерием их развития и дальнейшего течения.

Ключевые слова: протеолиз, варикозная болезнь, трофическая язва

Хроническая венозная недостаточность является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем для индустриально развитых стран. Которой страдает от 20 до 59 % населения. У 15 % больных данной категории имеются трофические изменения кожи. Одним из осложнений, существенно влияющим на качество жизни, является образование трофических язв, возникающих у 2 % лиц трудоспособного населения и 4-5 % лиц пожилого и старческого возраста [1]. Однако вопрос патогенеза образования трофических язв остается дискуссионным.

Изменения сосудов микроциркуляторного русла (венозный стаз и венозная гипертензия) приводят к увеличению фильтрации в капиллярах. В основе нарушений микроциркуляторного русла мягких тканей дистальной части голени и стопы лежит несоответствие между артериальным притоком и венозным возвратом в процессе работы мышечно-венозной помпы, что ведет к ухудшению венозного возврата и способствует венозному застою. В результате чего компенсаторно происходит повышение артериального тонуса и снижение пульсового артериального кровоснабжения. Недостаточная

нагрузка артериальной и переполнение венозной части капиллярного русла ведут к капиллярному стазу, нарушению фильтрации и резорбции. Данные нарушения усугубляются изменениями в капиллярной стенке: эндотелиальные клетки набухают и отслаиваются, базальная мембрана разрыхляется, происходит пролиферация перицитов и гистиоцитов с их выходом в периваскулярное пространство, через расширенные межклеточные эндотелиальные щели. Структура эндотелия изменяется при развитии статической гипоперфузионной ишемии, что вызывает неконтролируемый выход жидкости и клеток крови в интерстициальное пространство [2, 3].

Длительное нарушение оттока крови из пораженной конечности при хронической венозной недостаточности приводит к снижению кровотока и вызывает открытие артериоловеноулярных шунтов в дистальных отделах конечностей, что усугубляет ишемию тканей в результате чего происходит выделение цитокинов, лизосомальных ферментов, активных радикалов, токсичных метаболитов кислорода, что способствует развитию воспаления с ослаблением процессов клеточной пролиферации и снижением заживления

трофических венозных язв [4, 5, 6]. Протеиназ-ингибиторная система принимает непосредственное участие в реакциях воспаления и деструкции ткани [7]. Поэтому изучение особенностей процесса протеолиза и влияние его на течение заболевания является актуальной проблемой, которая представляет собой значительный практический и теоретический интерес.

Материалы и методы

Под наблюдением состояло 95 человек. Пациенты были разделены на следующие группы. 1 группа — больные варикозной болезнью вен нижних конечностей

с ограниченной микробной экземой (n = 31); 2 группа — больные варикозной болезнью с ограниченной микробной экземой, осложненной трофической язвой (n = 34); 3 группа — больные варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и осложненной трофической язвой (n = 30), контрольная группа (n = 20), которую составили 20 практически здоровых доноров;

Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов проводили с использованием специфических субстратов на основе энзиматических методов [8]. Определение трипсиноподобной

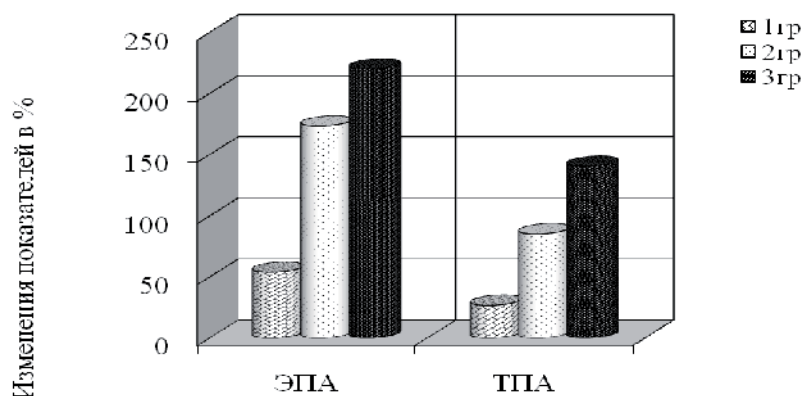


Рис. 1. Состояние неспецифических протеиназ сыворотки крови у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей

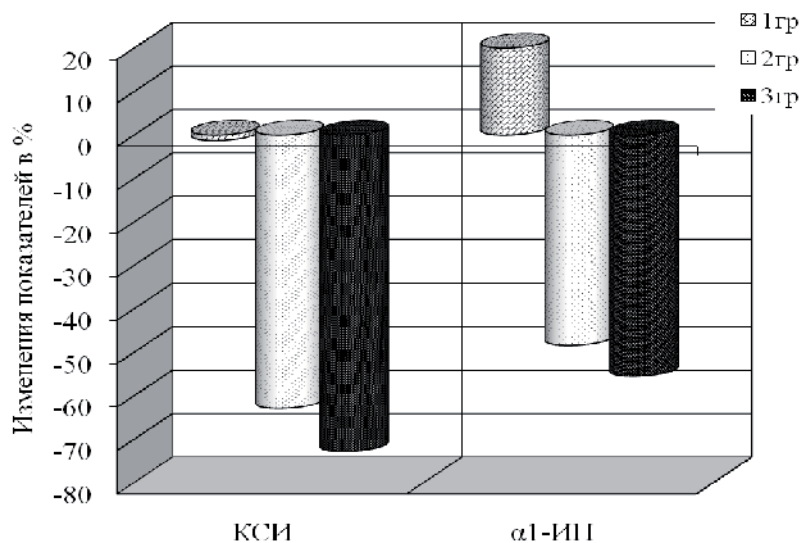


Рис. 2. Состояние ингибиторов неспецифических протеиназ сыворотки крови у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей

активности (ТПА) осуществляли путем измерения скорости отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира N-±-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ). Определение эластазоподобной активности проводили по гидролизу синтетического субстрата N-t-восаланил-p-нитрофенилового эфира (БАНФЭ). Определение концентрации альфа-1-ингибитора протеиназ (±1-ИП) и кислотостабильных ингибиторов (КСИ) осуществляли по выявлению торможения расщепления трипсином БАЭЭ. Полученные результаты подвергали статистической обработке. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Изучение неспецифических протеиназ сыворотки крови у больных с варикозной болезнью нижних конечностей показало, что ЭПА и ТПА были максимально повышены в третьей группе больных, которую составляли пациенты с варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и осложненной трофической язвой (рис. 1). Так ЭПА данной группы больных была в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и в 2 раза выше относительно 2 группы больных. ТПА превышала контрольную группу в 2,4 раза ($p < 0,05$), а первую группу почти в 2 раза.

Такое выраженное увеличение неспецифических протеиназ сыворотки крови ЭПА и ТПА способствует увеличению сосудистой проницаемости, распространению деструктивных процессов в ткани и развитию трофических нарушений.

Ингибиторы неспецифических протеиназ сыворотки крови больных с варикозной болезнью нижних конечностей, которые осуществляют их нейтрализацию, в отличие от протеиназ снижались (рис. 2).

Максимальный дефицит ингибиторного потенциала также наблюдался у больных третьей группы. Так КСИ данной группы больных были ниже относительно контроля и первой группы почти в 3,7 раза ($p < 0,05$). ± 1 -ИП в свою очередь также снижался и был ниже контроля в 2,25 раза ($p < 0,05$), а относительно первой группы в 2,7 раза. При этом в 1 группе, которую составляли пациенты с варикозной болезнью вен нижних конечностей с ограниченной микробной экземой отмечалось увеличение ± 1 -ИП по сравнению с контрольной группой в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Уменьшение активности неспецифических протеиназ больных варикозной болезнью вен, с распространенной микробной экземой и осложненной трофической язвой говорит о снижении защит-

но-приспособительных механизмов организма, что свидетельствует о тяжести воспалительного процесса, и может служить показателем обратимости патологических реакций.

Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции и усиление артериовенозного шунтирования, усиливает ишемию тканей и вызывает активацию неспецифических протеиназ на фоне выраженного дефицита их ингибиторов, которое приводит к нарушению их динамического равновесия, способствуя развитию трофических язв.

Выводы

1. Дисбаланс неспецифических протеиназ и их ингибиторов играют важную роль в патогенезе развития трофических язв при варикозной болезни.
2. Нарушение динамического равновесия между неспецифическими протеиназами и их ингибиторами зависит от характера и степени выраженности язвенного поражения при варикозной болезни, что может служить критерием тяжести состояния.
3. Эластазоподобная активность является наиболее чувствительным маркером трофических язв при варикозной болезни, а степень ее повышения может служить дифференциально-диагностическим и прогностическим критерием их развития.

Литература

1. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности нижних конечностей с трофическими нарушениями /А.Н. Косенков, Б.А. Мизаушев[и др.]// Хирургия.- 2005.- №5.- С.60-64.
2. Савельев В.С. Флебология.-М.: Медицина, 2001.-700с.
3. Тураев П.И. Хроническая венозная недостаточность и язвы нижних конечностей.-Вінниця.:Нова Книга, 2005.-208с.
4. Diminishedmononuclearce II

function is associated with chronic venous insufficiency / Pappas P.J., Teehan E.P., Fallek S.R. [et al.] // J. Vase Surg. - 1995. - Vol. 22. - P. 580.

5. Последствия локальной тканевой гипоксии у пожилых больных с трофическими венозными язвами / Р.З. Лосев, Н.Б. Захарова Н.Б., Ю.А. Буров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - Т. 13, № 2. - С. 79-83.
6. Алиев С.А. Некоторые вопросы патогенеза гемореологических и трофических нарушений и их фармакологическая коррекция у больных с хронической венозной недостаточностью / С.А. Алиев, К.Г. Ибишов, Э.С. Алиев / Вестник хирургии. - 2008. - Т. 167, № 2. - С. 39-43.
7. Liu Z. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid / Z. Liu, S. Shapiro // J. Clin. Invest. - 2000. - Vol. 105, N. 1. - P. 13-123
8. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах (Методичні рекомендації) / Кубышкін А.В., Харченко В.З., Семенець П.Ф., Алиев Л.Л., Фомочкіна І.І., Анисимова Л.В. – Київ 2010-28с.

Резюме

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ У РОЗВИТКУ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБІ

Смолиєнко В.М., Анисимова Л.В., Притило О.О., Кубышкін А.В.

Хронічна венозна недостатність є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем для індустріально розвинених країн. Однак питання патогенезу утворення трофічних виразок залишається дискусійним. Обстеження 95 пацієнтів з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок ускладненої мікробною екземою і трофічною виразкою виявило, що порушення динамічної рівноваги між неспецифічними протеїназами та їх інгібіторами залежить від характеру і сту-

пеня виразності виразкового ураження при варикозній хворобі, що може служити критерієм тяжкості даної патології. Еластазоподібна активність є інформативним маркером у розвитку трофічних виразок при варикозній хворобі, а ступінь її підвищення може служити диференційно-діагностичним і прогностичним критерієм їх розвитку та подальшого перебігу.

Ключові слова: протеоліз, варикозна хвороба, трофічна виразка.

Summary

THE ROLE OF PROTEOLYSIS PROCESSES IN THE DEVELOPMENT OF TROPHIC ULCER IN VARICOSE DISEASE

Smolienko V.N., Anysymova L.V., Prytulo O.A., Kubyshkin A.V.

Chronic venous insufficiency is one of the most actual health and social problems for the industrialized countries. However, the question of the pathogenesis of trophic ulcers formation remains debatable. Examination of 95 patients with varicose veins of the lower extremities complicated microbial eczema and trophic ulcers found that a violation of the dynamic equilibrium between non-specific proteases and their inhibitors is dependent on the character and severity of ulcerative lesions with varicose veins, which can serve as a criterion of severity of the disease. Elastase-like activity is an important marker in the development of trophic ulcers with varicose veins, and the degree of increase may serve as a differential diagnostic and prognostic criteria for their development and further course.

Key words: proteolysis, varicose disease, trophic ulcer.

Вперше поступила в редакцію 22.04.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования