

## ТРОМБОМОДУЛІН ЯК МАРКЕР ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

©Ю. М. Андрейчин

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати обстеження 51 хворого на гнійний верхньощелепний синусит (гострий і загострення хронічного). У крові пацієнтів виявлено статистично достовірне підвищення вмісту тромбомодуліну, що засвідчило наявність ендотеліальної дисфункції. У розпал захворювання встановлено прямий середній кореляційний зв'язок між концентраціями тромбомодуліну і молекулами середньої маси ( $MCM_{254}$  та  $MCM_{280}$ ) у крові. Нормалізація вмісту тромбомодуліну в реконвалесцентів відставала від строків клінічного одужання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гнійний верхньощелепний синусит, тромбомодулін, молекули середньої маси.

**Вступ.** Порушення функції ендотелію є одним з універсальних механізмів розвитку багатьох хвороб як інфекційної, так і неінфекційної природи. Дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у розвитку запалення і дистрофії тканин людського організму, оскільки спричиняє зміни проникності судинної стінки і реологічних властивостей крові, бере важливу участь у тромбоутворенні, впливає на активність тромбоцитів і лейкоцитів [1, 2].

Об'єктивним маркером ендотеліальної дисфункції при різних патологічних станах може бути тромбомодулін – інтегральний мембранний білок, рецептор тромбіну, що міститься на ендотеліоцитах кровоносних судин і суттєво впливає на процеси коагуляції крові та фібриноліз. При пошкодженні ендотелію тромбомодулін виділяється в кров у розчинній формі. Виявлено залежність вмісту цього білка в сироватці крові від ступеня ураження ендотеліальних клітин [1–3].

Клініко-патогенетичне значення тромбомодуліну при синуситах досі не вивчалось. Разом з тим, як показали наші гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження біоптатів стінки верхньощелепної пазухи, при його запальних змінах спостерігаються виражені порушення мікроциркуляційного русла [4, 5].

**Метою** нашої роботи була клінічна оцінка змін вмісту тромбомодуліну в крові як маркера ендотеліальної функції при гострих і хронічних верхньощелепних синуситах.

**Матеріали і методи дослідження.** Під спостереженням перебував 51 хворий на гнійний верхньощелепний синусит, з них у 27 – гострий і 24 – хронічний. Чоловіків було 35, жінок – 16. Їх вік коливався в межах від 18 до 57 років (у серед-

ньому 29 років). Клінічні і рентгенологічні ознаки синуситів були типові. Супутніх захворювань, які могли б сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції, не виявлено.

Забір крові у пацієнтів здійснювали натще при надходженні в стаціонар (розпал захворювання) і в день виписки (рання реконвалесценція). Отримані зразки сироватки крові зберігали при температурі  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до проведення аналізу. Рівень тромбомодуліну визначали імуноферментним методом із використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Нормальна концентрація тромбомодуліну, за даними виробника тест-системи, становить  $(4,46 \pm 1,36)$  нг/мл.

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у крові молекул середньої маси ( $MCM$ ) та їх фракцій за допомогою спектрофотометра СФ–26 при довжинах хвилі 254 і 280 нм. Контрольну групу складали 20 здорових осіб.

Наведені дані були нами частково опубліковані в інших виданнях.

### Отримані результати та їх обговорення.

На початку стаціонарного лікування, що припав на розпал захворювання, виявляли суттєво вищу, ніж у нормі, концентрацію тромбомодуліну в сироватці крові у хворих з гострим і хронічним гнійним верхньощелепним синуситом ( $p < 0,02$ ) (табл. 1). Загострення хронічного гнійного синуситу супроводжувалось вищим рівнем тромбомодуліну ( $p < 0,03$ ). У реконвалесцентів (перед випискою із стаціонару) його вміст у крові осіб обох груп знижувався ( $p < 0,03$  і  $< 0,05$  відповідно). Важливо зазначити, що в цей період при хронічному синуситі досліджуваний маркер зберігав вищий показник, ніж при гострому гнійному ( $p < 0,02$ ).

Таблиця 1. Вміст тромбомодуліну в сироватці крові хворих на гнійні синусити ( $M \pm m$ )

Клінічна форма синуситу	Число хворих	Концентрація тромбомодуліну, нг/мл		P
		розпал хвороби	рання реконвалесценція	
Гострий	27	$12,33 \pm 0,92^{* **}$	$8,027 \pm 0,589^{* **}$	$< 0,03$
Загострення хронічного	24	$18,17 \pm 1,08^{* **}$	$14,31 \pm 1,15^{* **}$	$< 0,05$

Примітки: \* – показник достовірності відносно норми ( $4,46 \pm 1,36$ ) нг/мл ( $n=55$ ) ( $p < 0,02-0,05$ ); \*\* – між хворими з гострим і хронічним синуситами одного і того ж періоду захворювання ( $p < 0,03-0,02$ ).

Результати дослідження показників МСМ<sub>252</sub> і МСМ<sub>280</sub> у сироватці крові засвідчили (табл. 2) наявність ендогенної інтоксикації у хворих обох груп, оскільки вони перевищували їх значення у здорових людей ( $p < 0,02$  і  $< 0,04$  відповідно). З настанням реконвалесценції показники обох фракцій МСМ знижувались, однак лише рівень МСМ<sub>280</sub> у хворих на гострий і хронічний синусити досяг норми на день виписки ( $p < 0,05$ ).

Між вмістом тромбомодуліну і МСМ у сироватці крові хворих виявлені кореляційні зв'язки (табл. 3). Зіставлення цих даних при гострому гнійному синуситі підтвердило існування прямої кореляції ( $p < 0,05$  і  $< 0,01$  відповідно). У період ранньої реконвалесценції зв'язок між показниками тромбомодуліну та МСМ<sub>254</sub> зменшився ( $p > 0,05$ ), а тромбомодуліну і МСМ<sub>280</sub> залишився на попередньому рівні ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Вміст МСМ в сироватці крові хворих на гнійні синусити ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові особи (n=20)	Гострий синусит (n=27)		Хронічний синусит (n=24)	
		розпал хвороби	рання реконвалесценція	розпал хвороби	рання реконвалесценція
МСМ <sub>254</sub>	0,499±0,016	0,690±0,022*	0,588±0,026* **	0,671±0,025*	0,625±0,027*
МСМ <sub>280</sub>	0,275±0,014	0,354±0,021*	0,335±0,052	0,439±0,050*	0,306±0,016**

Примітки: \* – показник достовірності відносно норми ( $p < 0,02-0,05$ ); \*\* – у порівнянні з тією ж фракцією МСМ у розпал хвороби ( $p < 0,03-0,04$ ).

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції між значеннями концентрацій тромбомодуліну і МСМ у різні строки гнійних синуситів

Клінічна форма синуситу	Розпал хвороби		Рання реконвалесценція	
	Коефіцієнт кореляції r			
	тромбомодулін і МСМ <sub>254</sub>	тромбомодулін і МСМ <sub>280</sub>	тромбомодулін і МСМ <sub>254</sub>	тромбомодулін і МСМ <sub>280</sub>
Гострий	0,42	0,53	0,22	0,58
Загострення хронічного	0,53	0,19	0,56	-0,34

При загостренні хронічного гнійного синуситу спостерігалась кореляція концентрацій тромбомодуліну і МСМ<sub>254</sub> ( $p < 0,01$ ). По відношенню до МСМ<sub>280</sub> відмічена кореляція була недостовірною ( $p > 0,05$ ). У цій групі при виписці між значеннями тромбомодуліну та МСМ<sub>254</sub> виявлено прямий зв'язок ( $p < 0,05$ ), а між тромбомодуліном і МСМ<sub>280</sub> – зворотний ( $p > 0,05$ ).

Можна назвати низку механізмів ураження ендотелію капілярів та інших кровоносних судин при гострих і хронічних синуситах, що призводить до підвищення вмісту тромбомодуліну в крові: 1) безпосереднє інфікування патогенними вірусами і бактеріями ендотелію; 2) пряма або опосередкована дія бактерійних токсинів на ендотеліоцити; 3) каскад запальної реакції за участі інтерлейкінів та інших біологічно активних речовин; 4) прискорення апоптозу і руйнування ендотелію; 5) збільшення проникності клітинних мембран внаслідок інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів; 6) розвиток гіпоксії тканин у запальному осередку та гіпоксемії; 7) пошкоджувальна дія токсичних метаболітів, що накопичуються в осередку запалення і крові. Підтвердженням цих уявлень можуть служити численні дані літератури про патофізіологічні механізми дисфункції ендотелію взагалі та феномена запалення як такого [6–10, 11].

Тромбомодулін належить до високоспецифічних маркерів ендотелію, зміни концентрації якого є чутливою ознакою ендотеліальної дисфункції [1, 2]. У світлі наведених даних літератури виявлений нами підвищений вміст тромбомодуліну в сироватці крові реконвалесцентів після зникнення клінічної симптоматики гострого гнійного і загострення хронічного гнійного верхньощелепного синуситу вказує на важливість визначення рівня цього білка для констатації продовження запального процесу в слизовій оболонці навколососових пазух. Аналіз кореляційної залежності між вмістом тромбомодуліну та фракцій МСМ в сироватці крові у хворих на гострий гнійний верхньощелепний синусит показав зростання ступеня цієї залежності під час розпалу хвороби та його зменшення для фракції МСМ<sub>254</sub> у період ранньої реконвалесценції. Ці дані дозволяють припустити, що одним з чинників ендотеліальної дисфункції в розпал хвороби у даного контингенту пацієнтів є ендотоксикоз, який зумовлений накопиченням МСМ<sub>254</sub>. У той же час у осіб із загостренням хронічного синуситу, як у розпал хвороби, так і в період ранньої реконвалесценції існує позитивна кореляція між вмістом тромбомодуліну та фракції МСМ<sub>254</sub>, що вказує на продовження патологічного процесу навіть після зменшення його клінічних проявів. Якщо

врахувати, що забір крові для визначення у ній вмісту тромбомодуліну менш травматичний і менш трудомісткий, ніж забір біоптату ураженої тканини з наступним його гістологічним аналізом, то очевидно є перевага клінічної цінності дослідження обговорюваного маркера.

**Висновки:** 1. У крові хворих на гнійний верхньощелепний синусит (гострий і загострення хронічного) виявлено зростання показника тромбомодуліну – маркера ендотеліальної дисфункції.

2. В розпал гнійного верхньощелепного синуситу обох клінічних форм відмічено прямий кореляційний зв'язок між підвищеним вмістом тромбомодуліну і  $MCM_{254}$  у крові, що може вказувати на важливу роль ендогенної інтоксикації в розвитку ендотеліальної дисфункції.

3. Нормалізація вмісту тромбомодуліну у крові реконвалесцентів при гострому і загостренні хронічного гнійного верхньощелепного синуситу відстає від строків зникнення клінічних симптомів. При цьому зберігається підвищений вміст  $MCM_{254}$ .

## ЛІТЕРАТУРА

1. Boehme M. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals / M. Boehme, P. Galle, W. Stremmel // *Immunology*. – 2002. – Vol. 107. – P. 340–349.

2. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // *Физиология и патофизиология эндотелия*; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–38.

3. Clinical importance of thrombomodulin serum levels / F. Califano, T. Giovannello, P. Pantone [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2000. – № 4. – P. 59–66.

4. Андрейчин Ю. М. Морфологічні зміни слизової оболонки при одонтогенних верхньощелепних синуситах / Ю. М. Андрейчин // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. – 2009. – № 3. – С. 11–12.

5. Андрейчин Ю. М. Ультраструктурні зміни слизової оболонки верхньощелепної пазухи при хронічних синуситах / Ю. М. Андрейчин // *Ринологія*. – 2009. – № 1. – С. 13–17.

6. Плужников М. С. Воспалительные и аллергические заболевания носа и околоносовых пазух / М. С. Плужников, Г. В. Лавренова – К.: Здоровье, 1990. – 114 с.

7. Plasma thrombomodulin in health and diseases / S. Takano, S. Kimura, S. Ohdama, N. Aoki // *The American Society of Hematology*. – 1990. – Vol. 76, Issue 10. – P. 2024–2029.

8. Пискунов С. З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – Воронеж: Изд-во ВТУ, 1991. – 184 с.

9. Salder Y. E. Thrombomodulin structure end function / Y. E. Salder // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, № 1. – P. 392–395.

10. Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / Яковлев В. М., Новиков А. И. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.

11. Путилина М. В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях / М. В. Путилина // *Врач: научно-практический и публицистический журнал*. – 2012. – № 7. – С. 24–28.

## THROMBOMODULIN AS MARKER OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH MAXILLARY SINUSITIS

©Yu. M. Andreychyn

*SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY.** The examinations of 51 patients with purulent maxillary sinusitis (acute and exacerbation of chronic) patients are presented. In the patients' blood the valid increasing of thrombomodulin is detected, that confirmed the evidence of endothelial dysfunction. The direct medium/average correlation between concentrations of thrombomodulin and medium sized molecules (MSM 254 and MSM 280) is determined at height of the disease. The normalization of thrombomodulin content at convalescents was late than clinical recovery.

**KEY WORDS:** purulent maxillary sinusitis, thrombomodulin, medium sized molecules.