

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Абдуганиева Э.А.

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛЛАРИНИНГ КОАГУЛЯЦИОН ПРОФИЛИ

Абдуганиева Э.А.

COAGULATION PROFILE IN PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Abduganieva E.A.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

Мақсад: сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) билан касалланган беморларда коагуляцион тизим фаоллигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотга СОЎК GOLD 2016 таснифига риоя қилган ҳолда тасдиқланган 65 та бемор киритилди, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) кўринишидаги коморбид фон Роузе сўровномаси ёрдамида аниқланди. **Натижа.** тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, СОЎК билан оғриган беморларда фибриноген даражасининг ошиши 65 бемордан 38 тасида кузатилди (58,5% ҳолат); эрувчан фибрин мономер комплекслар миқдорининг ошиши эса 65 бемордан 59 тасида (90,8% ҳолат) кузатилди. Томир ичида фибрин ҳосил бўлиши маркери сифатида Д-димер миқдори ўрганildi, 65 бемордан 37 тасида Д-димер миқдори ошганлиги кузатилди (56,9% ҳолат). **Хулоса:** олинган натижаларга биноан СОЎК билан оғриган беморларда коагуляцион стресс ҳолати мавжудлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин, бу эса беморларда гиперкоагуляцион тромбоз асоратлар профилактика чора-тадбирларни олиб бориш заруриятини тақозо қилади.

Калит сўзлар: коагуляция, сурункали обструктив ўпка касаллиги.

Objective: The aim of investigation was study of activity of the coagulation system in the patients with chronic obstructive pulmonary diseases by study of 3 markers of coagulation: fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes and D-dimer. **Material and Methods.** There were elaborated patients with verified diagnosis COPD according to recommendations GOLD 2016, identification of the comorbidity phone in form of ischemic heart disease was performed with use of questionnaire Rose. Statistic processing of the results of investigation was made by the program Statistica 6.0. According to the severity degree of 65 patients 22 (33,8%) had severe III stage of severity and of 65 in 43 patients (66,2%) had extraordinary-severe (IV) stage of severity. Of 65 in 60 males mean age was 65,4±1,3 years. Duration of disease was in patients with severe stage COPD 15,23±1,9 years, and in patients with extremely severe stage of patients 15,56±1,9 years. **Results of our study** show that rising level of fibrinogen in patients with COPD was noted in 38 out of 65 patients (58,5% of cases); and elevating of the level of soluble fibrin-monomer complex was found in 59 out of 65 patients (90,8%) and increasing level of D-dimer; as a marker of pathological states of hemocoagulation, accompanied by intravascular fibrin accumulation, in patients with COPD was noted in 37 out of 65 patients (56,9% of cases). **Conclusions:** The results obtained in our study allow suggest that in patients with COPD there is state of tense coagulation stress that in absence of preventive measures may results in development of thrombotic complications due to hypercoagulation.

Key words: coagulation, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, причем отмечается устойчивая тенденция к увеличению ее распространенности. По данным исследований ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней [1]. Крупные эпидемиологические исследования показывают, что основной коморбидной патологией [8] и преобладающей причиной смерти пациентов с ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания [3,9], в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Широкое распространение претромботических и тромботических состояний у пациентов с хро-

нической обструктивной болезнью легких увеличивает количество госпитализаций в стационары, приводит к увеличению их сроков, экономическим потерям и повышению летальности среди данной группы пациентов. В глубоком изучении нуждается факт высокой частоты тромботических катастроф среди пациентов с ХОБЛ и определение роли системы коагуляция в развитии этих состояний. Данные литературы об изменениях гемостазиологических свойств крови при ХОБЛ немногочисленны, отсутствуют рекомендации по диагностике и профилактике гемостазиологических нарушений у пациентов с ХОБЛ, так как основной причиной смерти этих больных является тромбоз.

К маркерам системы коагуляция относятся продукты деградации фибрина: фибриноген, D-димер, растворимые фибрин-мономерные комплексы. Высокая диагностическая ценность исследования этих маркеров в крови обусловлена их высокой чувствительностью при состоянии гиперкоагуляции, что подчеркивают многие исследователи [2].

Цель исследования

Определение уровня коагуляционных маркеров в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и оценка их влияния на степень тяжести заболевания и коморбидной патологии.

Материал и методы

Под наблюдением были 65 больных с ХОБЛ, находившиеся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического центра фтизиатрии и пульмонологии. Лиц мужского пола было, средний возраст пациентов – 65,4±1,3 года. Диагноз ХОБЛ соответствовал рекомендациям GOLD (2016). У 22 (33,8%) пациентов диагностирована тяжелая (III) степень тяжести, у 43 (66,2%) крайне тяжелая (IV) степень тяжести ХОБЛ. Длительность заболевания у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ – 15,23±1,9 года, с крайне тяжелой степенью – 15,56±1,9 года.

Все пациенты получали стандартную терапию, предусмотренную для обострения ХОБЛ.

Для верификации коморбидного фона использован вопросник Роуза.

Всем пациентам в первые трое суток проведения клинико-функциональные исследования в соответствии со стандартами диагностики ХОБЛ, включающие исследование функции внешнего дыхания с бронхолитической пробой и ЭКГ.

На 3-и сутки нахождения в клинике определяли целевые параметры коагуляции: уровень фибриногена в сыворотке крови методом Клаусса с помощью набора реагентов «Фибриноген-тест» (РЕНАМ, Россия); содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) о-фенатролиновым методом с помощью наборов «РФМК-тест» (Технология стандарт, Россия). D-димер определяли методом латексной агглютинации с использованием набора реагентов РЕДИМЕР-Латекс тест (НПО Ренам, Россия).

Статистический анализ выполнялся с помощью программы Statistica 6.0. Связь между признаками оценивалась при помощи расчета линейного коэффициента корреляции (r) и оценивалась по шкале Чеддока. Оценка статистической значимости показателей и достоверности различий сравниваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изучение начала коагуляционной фазы гемостаза у больных с ХОБЛ, оцениваемой по уровню фибриногена в сыворотке крови, показало разноразличный его характер, при котором отмечалась тенденция к повышению уровня фибриногена в зависимости от тяжести функционального класса (тяжелое (III) и крайне тяжелое (IV)) и состояния коморбидного фона. С утяжелением функционального

класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии уровень фибриногена превышает контрольные значения в 1,5 раза показатели пациентов с ХОБЛ тяжелого течения в 1,4 раза (табл. 1).

Таблица 1

Уровень фибриногена в зависимости от тяжести ХОБЛ, М±m

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
Фибриноген, г/л	3,01±0,18	4,1±0,21	3,4±0,27	4,6±0,24
p1-2		<0,01		
p1-3			>0,05	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Состояние коморбидности у больных с ХОБЛ в виде ИБС еще оказывало еще большее негативное влияние на показатели начала коагуляционной фазы гемостаза, которые напрямую зависели от тяжести функционального класса заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Уровень фибриногена в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС, М±m

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ II-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
Фибриноген, г/л	3,01±0,18	4,91±0,22	4,11±0,21	5,38±0,30
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Отмечено, что у больных с ХОБЛ с ИБС уровень фибриногена был на 19,8% выше, чем у пациентов только с ХОБЛ, при этом у больных с ХОБЛ с коморбидной ИБС тяжелого течения – на 20,1%, крайне тяжелого течения – на 17,0%. Эти цифры указывают на наличие высокого риска тромбогенных осложнений у лиц с коморбидным фоном с меньшей степенью тяжести заболевания, что также подтверждается результатами наблюдения других авторов [6,10].

Как видно из полученных нами результатов, повышение уровня фибриногена как показателя начала коагуляционной фазы гемостаза отмечалось у 38 (58,5%) наблюдаемых нами пациентов с ХОБЛ, в том числе умеренное повышение (M+1,65-2σ), составляющее 4,4±0,02 г/л, – у 18,4%, выраженное (M+2-3σ), составляющее 5,01±0,06 г/л, – у 39,5%, резкое повышение (M+3-5σ) до 6,6±0,29 г/л – у 26,3% и резкое выраженное повышение (M+5σ) до 7,5±0,23 г/л – у 15,8%.

Изучение промежуточной коагуляционной фазы гемостаза у больных с ХОБЛ, оцениваемой по уровню РФМК в сыворотке крови, который является промежуточным продуктом в образовании нерастворимых волокон фибрина из фибриногена и может служить независимым молекулярным маркером для выявления образования тромбина и диагностики тромбоза, выявило напряженный характер изменений, который выражался в повышении его уровня в зависимости от тяжести функционального класса заболевания – тяжелое (III) и крайне тяжелое (IV) – и состояния коморбидного фона.

Таблица 3
Уровень РФМК в зависимости от тяжести ХОБЛ, М±т

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
РФМК, мг/100 мл	4,25±0,21	8,4±0,53	7,4±0,57	9,0±0,77
p1-2		<0,01		
p1-3			< 0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,05

С утяжелением функционального класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии содержание РФМК возрастает в 2,1 раза по сравнению с контролем и в 1,2 раза по сравнению с больными с ХОБЛ тяжелого течения (табл. 3).

Состояние коморбидности у больных с ХОБЛ в виде ишемической болезни сердца оказывает еще более выраженное негативное влияние на показатели промежуточной коагуляционной фазы гемостаза, которые находятся в прямой зависимости от функционального класса ХОБЛ (табл. 4).

Таблица 4
Показатели РФМК в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС, М±т

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ III-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
РФМК, мг/100 мл	4,25±0,21	10,2±0,22	9,47±0,50	10,69±0,30
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Отмечено, что у больных с ХОБЛ с ИБС уровень РФМК был на 21,4% выше, чем у больных с ХОБЛ: при тяжелом течении с коморбидным фоном на 27,6%, при крайне тяжелом – на 18,3%, что указывает на высокий риск тромбогенных осложнений у лиц с коморбидным фоном с меньшей степенью тяжести основного заболевания.

Как видно из полученных нами данных, повышение уровня РФМК как раннего маркера гиперкоагуляционных состояний зарегистрировано у 59 из 90,8%) больных с ХОБЛ, в том числе умеренное повышение (M+1,65-2σ) до 6,1±0,01 мг/100 мл имело место у 1,7%, выраженное (M+2-3σ) до 6,6±0,12 мг/100 мл – у 6,8%, резкое до 8,16±0,14 мг/100 мл – у 33,9% и резко выраженное повышение (M+более 5σ) до 11,7±0,31 мг/100 мл – у 57,6%.

Д-димер – диагностический маркер патологического состояния гемокоагуляции, сопровождаемого внутрисосудистым отложением фибрина, остается наиболее специфичным показателем, отражающим деградацию фибриновых сгустков. Определение этого маркера позволяет судить об активности фибринолиза и интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Д-димер может быть использован как маркер активации свертывания для доклинического выявления повышенной активности системы гемостаза или риска рекуррентного тромбоза [2].

Изучение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови у больных с ХОБЛ, оцениваемое по уровню Д-димера в сыворотке крови, выявило напряженный характер изменений по достоверному повышению его уровня в зависимости от тяже-

сти функционального класса заболевания тяжелое (III) и крайне тяжелое (IV) и состояния коморбидного фона (табл. 5, 6).

Таблица 5
Уровень Д-димера в зависимости от тяжести ХОБЛ, М±т

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ, n=22	ХОБЛ III, n=9	ХОБЛ IV, n=13
Д-димер, нг/мл	50,65±5,95	87,7±0,85	85,74±1,23	89,06±1,06
p1-2		<0,01		
p1-3			< 0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

С утяжелением функционального класса ХОБЛ до крайне тяжелой стадии уровень Д-димера возрастал в 1,7 раза по сравнению с контролем и на 3,9% по сравнению с этим показателем у больных с ХОБЛ тяжелого течения (табл. 5), что также было подтверждено и в других исследованиях [7].

Отмечено, что при ХОБЛ с ИБС коморбидностью уровень Д-димера был на 15,1% выше, чем у больных только с ХОБЛ: у больных с коморбидным фоном ХОБЛ тяжелого течения – на 8,8%, крайне тяжелого течения – на 17,9%, что указывает на высокий риск нарушения внутрисосудистого свертывания крови. Полученные данные перекликаются с результатами Е.А. Шелеста и соавт. [5], которые также установили, что уровень Д-димера у пациентов с сочетанием ХОБЛ+атеротромбоз достоверно выше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ.

Таблица 6
Уровень Д-димера в зависимости от тяжести ХОБЛ-ИБС, М±т

Показатель	Контроль, n=20	ХОБЛ-ИБС, n=43	ХОБЛ III-ИБС, n=16	ХОБЛ IV-ИБС, n=27
Д-димер, нг/мл	50,65±5,95	100,63±1,25	93,26±1,87	105,01±0,97
p1-2		<0,01		
p1-3			<0,01	
p1-4				<0,01
p3-4				<0,01

Таким образом, повышение уровня Д-димера, как маркера патологического состояния гемокоагуляции, сопровождаемого внутрисосудистым отложением фибрина, при ХОБЛ отмечалось у 37 (56,9%) больных, в том числе умеренное повышение (M+1,65-2σ) до 100,5±0,5 нг/мл зарегистрировано у 59,5% обследованных, выраженное (M+2-3σ) до 107,7±1,4 нг/мл – у 40,5%. Резкого повышения (M+3-5σ) и резко выраженного повышения (M+более 5σ) уровня Д-димера у больных с ХОБЛ не наблюдалось, что расходится с результатами исследования А.Г. Чучалина [4], которые не установили повышения уровня Д-димера в крови по сравнению с контрольной группой.

Оценка направленности процесса гемокоагуляции у больных с ХОБЛ показала, что умеренное повышение уровня Д-димера в 59,1% случаев сопровождается повышением содержания фибриногена и в 95,4% – РФМК, а при значительном увеличении этого показателя отмечается 100% рост концентрации фибриногена и РФМК.

При исследовании коагуляционного звена гемостаза стоит, прежде всего, обратить внимание на достоверную разницу в количестве фибриногена, РФМК и Д-димера у больных основных группах по сравнению с контролем, что говорит о наличии активности свертывающей системы у пациентов с ХОБЛ и риске развития тромботических состояний. Также мы наблюдали увеличение уровня маркеров коагуляции в плазме крови с утяжелением степени ХОБЛ и с присоединением коморбидной патологии в форме ИБС, что может свидетельствовать о взаимодействии системного воспаления и системы коагуляции. Работы, направленные на исследование причин тромботических осложнений у пациентов с ХОБЛ, а также разработка мер профилактики данных состояний являются перспективным направлением научных исследований.

Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ имеется состояние напряженного коагуляционного стресса, что при отсутствии профилактических мероприятий может привести к развитию тромбогенных осложнений вследствие гиперкоагуляции.

2. Учитывая наличие гиперкоагуляционной активности, у пациентов с ХОБЛ, целесообразно проводить мониторинг скрининговых показателей гемостаза для профилактики тромбогенных осложнений.

Литература

1. Журавков Ю.Л., Королева А.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких с позиций GOLD 2017 года // Воен. медицина. – 2017. – №4. – С. 90-92.
2. Климович Н.М., Переславцева Е.Г., Чурина О.Г. Результаты лабораторного скрининга на Д-димер в плазме крови – маркера повышенной активности плазменного гемостаза // Здравоохран. Дальнего Востока. – 2017. – №4. – С. 29-31.
3. Колесникова Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности // Sci. Europ. – 2017. – №18 (18). – С. 39-47.
4. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клини. мед. – 2015. – Т. 93, №12. – С. 18-23.
5. Шелест Е.А., Шуганов А.Е., Патрушев Л.И., Бокарев И.Н. Тромбофилия и интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом // Рац. фармакотерапия в кардиол. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 293-298.

6. Faner R., Agusti A. Fibrinogen and COPD: Now what? // Chron. Obstr. Pulm. Dis. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 1-3.

7. Fogarty A.W., Lewis S.A., McKeever T.M. et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №11. – P. 15014.

8. Hong-lei Yin, Shi-qi Yin, Qing-yan Lin et al. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients // A meta-analysis. Medicine. – 2017. – Vol. 96. – P. 19-25.

9. Laforest L., Roche N., Devouassoux G. et al. Frequency of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease, and impact on all-cause mortality: A population-based cohort study // Respir. Med. – 2016. – Vol. 117. – P. 33-39.

10. Mannino D.M., Tal-Singer R., Lomas D.A. et al. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD // J. COPD F. – 2015. – Vol. 2, №1. – P. 23-34.

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Абдуганиева Э.А.

Цель: изучение активности коагуляционной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием 3 маркеров коагуляции: фибриногена, растворимых фибринмономерных комплексов и Д-димера. **Материал и методы:** под наблюдением были пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD 2016, выявление коморбидного фона в форме ишемической болезни сердца осуществлялось с помощью вопросника Роуза **Результаты:** повышение уровня фибриногена отмечалось у 38 (58,5%) из 65 пациентов, содержания РФМК – у 59 (90,8%), уровня Д-димера, как маркера патологического состояния гемокоагуляции, сопровождаемого внутрисосудистым отложением фибрина, – у 37 (56,9%). **Выводы:** полученные результаты позволяют заключить, что у пациентов с ХОБЛ имеется состояние напряженного коагуляционного стресса, что при отсутствии профилактических мероприятий может привести к развитию тромбогенных осложнений вследствие гиперкоагуляции.

Ключевые слова: коагуляция, хроническая обструктивная болезнь легких.