СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Э. А. Абдуганиева, И. В. Ливерко

Республиканский специализированный научно-практический центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: гемостаз, хроническая обструктивная болезнь легких, причины тромботического состояния.

Таянч сўзлар: гемостаз, сурункали обструктив ўпка касаллиги, тромбоз, профилактика.

Key words: hemostasis, chronic obstructive pulmonary disease, thrombosis, prevention.

В статье представлен аналитический анализ исследований изменений системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких. Представлены данные, полученные в ходе исследований коагуляционной и антикоагуляционной систем, а также возможные патогенетические причины этих состояний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Авторы утверждают, что установление причин гиперкоагуляции у данной категории больных позволит разработать эффективные профилактические мероприятия при тромботических осложнениях.

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ

Э. А. Абдуганиева, И. В. Ливерко

Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий амалий маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гемостаз тизими ўзгаришларини ўрганишга бағишланган тадқиқотларнинг аналитик таҳлили келтирилган. Келтирилган маълумотлар ўз ичига коагуляцион ва антикоагуляцион тизимдаги ўзгаришлар ва бу ҳолатларнинг патогенетик сабаблари кўриб чиқилган. Муаллифлар таъкидлашчи, бу гуруҳ беморларда гиперкоагуляция сабабларини аниқлаш, тромботик асоратларни олдини олишга бағишланган самарадор усулларни ишлаб чиқишга имкон беради.

HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E. A. Abduganieva, I. V. Liverko

Republican Specialized Scientific and Practical Center of Phthysiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

The article presents an analytical analysis of studies on changes in the hemostatic system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Data obtained in the course of studies of coagulation and anticoagulation systems, as well as possible pathogenetic causes of these conditions in patients with chronic obstructive pulmonary disease are presented. The authors claim that establishing the causes of hypercoagulation in this category of patients will allow to develop effective preventive measures for thrombotic complications.

Многие авторы утверждают, что большинство обострений ХОБЛ сопровождается увеличением в крови уровня воспалительных факторов, что может повлечь за собой усиление коагуляционного каскада [16]. Это объясняется тем, что органы дыхания, и в частности, легкие, принимают участие в балансе процессов свертывания и фибринолиза крови. В легких содержатся факторы (гепарин, плазминоген и его активаторы и др.), регулирующие процессы коагуляции и антикоагуляции, запускающие механизмы синдрома внутрисосудистого свертывания [3]. И наконец, ряд факторов системы гемостаза являются реактантами острой фазы воспаления, в связи, с чем воспалительные реакции, развивающиеся в легких, могут приводить к сдвигам в системе гемостаза. В исследовании Э.В. Якушевой и соавт. (2018) были выявлены повышение фибриногена и фибриназы у пожилых пациентов ХОБЛ [30].

В работе Ю.К. Денисенко и соавт. (2014) установлено, что при ХОБЛ нарушаются структурно-функциональные свойства тромбоцитов, на фоне изменений в мембране митохондрий тромбоцитов [20]. Работами С.Н. Авдеева (2013) указывается на повышение уровня фибриногена у пациентов ХОБЛ [18]. А. Лекка и соавт. (2008) обнаружили повышение уровня фибриногена и тромбоцитной массы у больных ХОБЛ [6]. Работами М.М. Егоровой и соавт. (2011) обнаружены выраженные нарушения макро- и микрореологических параметров крови у пациентов ХОБЛ, повышение вязкости цельной крови и плазмы, снижение де-

формируемости эритроцитов, а также снижение их кислородтранспортной функции. Однако, с увеличением степени тяжести ХОБЛ соответствующего ухудшения реологических свойств крови не происходит [21]. В исследовании Э.Р. Камаевой (2008) установлено, что ХОБЛ в периоде обострения сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах и снижением антиоксидантной защиты организма, а также наблюдается активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выражающаяся в повышении спонтанной агрегации тромбоцитов, уровня фактора 4 тромбоцитов и фактора Виллебранда [22]. М. Aibar и соавт. (2010) обнаружили повышение уровня фибриногена, D-димера, фактора VIII и фактора Виллебранда при обследовании пациентов ХОБЛ вне обострения [1]. В исследовании Silva D.R. и соавт. (2012) - уровень D-димера не отличался от такового у здоровых лиц [14].

А.Г.Чучалин и соавт. (2015) исследовали систему гемостаза во взаимосвязи с маркерами системного воспаления в зависимости от наличия сердечной недостаточности и ожирения. Установлено, что обострение ХОБЛ сопровождается повышением плазменных уровней комплекса тромбин-антитромбин, гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, фактора Виллебранда, ЭТ-1, отражающих тромбогенные сдвиги гемостаза на фоне повреждения и дисфункции эндотелия сосудов. Отмечено, что увеличение антикоагулянтной активности периферической крови у больных с обострением ХОБЛ происходит в первую очередь за счет возрастания содержания ингибитора внешнего пути свертывания, что позволяет рекомендовать его определение в качестве дополнительного лабораторного критерия эффективности антикоагулянтной терапии у больных с обострением ХОБЛ [29].

На сегодняшний день очень мало данных, касающихся комплексных исследований состояния системы гемостаза у пациентов ХОБЛ.

В работе К.П.Муминова (2015) при обследовании пациентов с ранними стадиями ХОБЛ установлено понижение количество дискоцитов в периферической крови на 15,1%, двукратное увеличение количества активных тромбоцитов, увеличение времени активированной рекальцификации на 28%, укорочение активированного тромбопластинового времени на 29%, увеличение толерантности плазмы к гепарину на 43%, двукратное уменьшение фибринолитической активности и увеличение фибриногена плазмы на 96%, что отражает состояние патологической активизации клеточного и сосудистого звена гемостаза у пациентов ХОБЛ [25].

В исследовании R.Polosa (2013) оценивались маркеры воспаления интерлейкин-6 (ИЛ-6) и маркеры повреждения эндотелия в зависимости от периода обострения ХОБЛ: отмечено, что у пациентов ХОБЛ, ИЛ-6, фактор Виллебранда, D-димера и F1+2 уровни были повышены в период обострения и значительно уменьшались в стадии клинической стабильности. Авторы установили высокую фибринолитическую активность крови [7].

Исследование Sabi R. и соавт. (2010) определяло влияние гипоксии у больных со стабильной ХОБЛ на состояние гиперкоагуляции, где подтверждено повышение тромбин антитромбинового комплекса, активация фрагментов протромбина 1+2 и ИЛ-6. Авторами не обнаружено повышения уровня D-димера и антигена фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группе [11].

В работе А.А. Булановой и соавт. (2017), оценивавшей параметры системы гемостаза у пациентов ХОБЛ при помощи низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ), установлено усиление коагуляционной активности на 25-30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц [19].

Роль дисфункции эндотелия в развитии сосудистых катастроф и взаимосвязь с системным воспалением была изучена в ряде исследований, доказывающих высокую корреляционную связь между дисфункцией эндотелия и уровнем системного воспаления при ХОБЛ, а также прокоагулянтные и протромботические эффекты дисфункции эндотелия при высоком уровне системного воспаления [15]; наличие процессов атерогенеза на ранних стадиях ХОБЛ вследствие изменений липидного обмена и жесткости сосудистой стенки в сочета-

нии с развитием системного воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции [23]; выраженности проявлений дисфункции эндотелия при сочетании ХОБЛ и ИБС, в сравнении с монопатологией [27].

Обзорный анализ взаимосвязи клинических особенностей по фенотипу заболевания и тяжести течения показал, что пропорционально тяжести заболевания у пациентов ХОБЛ увеличивается адреналин- и коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, имеет место повышение уровня тромбоксана В2 и активности фактора Виллебранда, характеризующие наличие эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции [24].

С утяжелением заболевания отмечается прогрессирование нарушений в тромбоцитарном звене системы гемостаза, повышение коагуляционной активности крови за счет увеличения фибриногена, показателя СОЭ [20].

У больных ХОБЛ отмечено, что высокая активность системы свертывания находится в обратно пропорциональной зависимости от понижения легочной функции. В многочисленных исследованиях показана ассоциация между снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [5, 12]. В исследовании D. J. Hole и соавт., наблюдавших за когортой больных (более 15 тыс человек) в течение 15 лет, отмечено, что показатели ОФВ1 ниже 73–75% были ассоциированы с повышением риска смерти от ИБС [26]. При снижении ОФВ1 на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий на 20% [26].

Бронхитический тип является рискован фактором для развития тромботических событий [3, 28] и это подтверждается наблюдением, что люди с более низкой функцией легких имеют более высокий риск инфаркта миокарда.

По данным R.Polosa (2013) пациенты ХОБЛ склонны к клиническим обострениям, связанным с повышением системного воспалительного ответа, который является мощным протромботическим стимулом [7]. По данным метаанализа, проведенного Rizkallah J. и соавт., наибольший процент смертей больных ХОБЛ приходится на периоды обострений заболевания, частота и тяжесть течения которых является одним из предикторов летальности ХОБЛ [9]. Согласно данным многочисленных исследований, риск тромботических катастроф возрастает во время и после обострений ХОБЛ [8] и это связано с напряженностью воспалительного ответа у пациентов с обострением, сопровождающиеся высоким уровнем нейтрофилов и лейкоцитов, С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с пациентами без обострений [13]. В исследовании Saldías P.F. et al. установлено, что бактериальные обострения ХОБЛ связаны с более высоким воспалительным ответом по сравнению с обострениями вирусной этиологии [13].

По мнению, Sinden N.J. и соавт., а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества системное воспаление является патогенетической основой внелегочных проявлений ХОБЛ, выраженность и характер которых определяют тяжесть течения и клинический исход заболевания [2, 4, 15].

На изменения гемостазиологического равновесия могут влиять уровень гипоксии и снижение легочной функции [3, 28], увеличивающие риск инфаркта миокарда [10].

В ответ на артериальную гипоксию на фоне снижения легочной функции происходит повышение уровня гематокрита. Из опубликованных работ известно, что при гематокрите выше 50% риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы увеличивается в 3 раза, а смертность от этих заболеваний—в 6 раз. Причинами являются увеличение вязкости крови и, как следствие, увеличивается риск тромботических нарушений у пациентов ХОБЛ. Уровень гематокрита, полученный у обследованных больных ХОБЛ, в исследовании М.М. Егоровой и соавт. (2011), превышал критический уровень 50% и составлял 52,38%. Несмотря на, казалось бы, благоприятное изменение уровня гемоглобина и гематокрита, индекс эффективности транспорта кислорода у пациентов ХОБЛ был на 27,5% ниже, чем у здоровых лиц [21].

В исследовании Абдуганиевой Э.А. (2020) установлено, что система антикоагуляционного звена гемостаза и фибринолитической активности у больных ХОБЛ с ее различными фенотипическими проявлениями не поддерживается адекватным уровнем компенсаторных сдвигов, направленных на преодаление коагуляционного стресса. Определено что у больных ХОБЛ имеет место состояние глубокого гемостазиологического стресса, проявляющегося повышенным уровнем маркеров коагуляции и дефицитом системы антикоагуляции и фибринолиза [17].

Приводится множество литературных данных, направленных на исследование причин тромботических осложнений у пациентов ХОБЛ, однако результаты их достаточно противоречивы. Учитывая вышесказанное, важным остается вопрос исследования причин развития изменений системы гемостаза при ХОБЛ, а разработка мер профилактики данных состояний являются актуальным направлением в медицине.

Использованная литература:

1. Абдуганиева Э.А. Гемостазиологические нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и оптимизация мер профилактики и лечения // Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент. -2020. -С.60
2. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. - 2013; - №3. -С.5-19.
3. Буланова А.А., Аксененко А.Э., Бобровникова А.С., Дудко Г.В., Слизевич Д.С., Букреева Е.Б., Шписман М.Н., Тютрин И.И. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень сибирской медицины. -2017. -№2. -С.87-93.
4. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В. Состояние тромбоцитарного звена системы гемостаза и состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронической обструктивной болезни легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. -2014. -№4 (71). -С. 53-59.
5. Егорова М.М., Овчинникова О.А., Петроченко Е.П., Ослякова А.О., Якусевич В.В. Гемореологический профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией // Ярославский педагогический вестник. - 2011. - № 3(Том III). -С.74-80.
6. Камаева Э.Р. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при хронической обструктивной болезни легких // Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа. -2008. -С.47.
7. Куваев В.С., Богданова Ю.В., Селихова М.А., Кулаев В.И., Давыдкин И.Л. Микроциркуляторные нарушения у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ // Практическая Медицина. -2013. -№5. -С. 24-28.
8. Лиханос О.В. Особенности регуляторных механизмов тромбоцитарного гемостаза при хронической обструктивной болезни легких. // Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва -2011. - 22с.
9. Муминов К.П. Состояние системы гемостаза у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинский журнал Узбекистана. -2015. -№2. -С.33-35.
10. Обрезан А.Г., Куколь Л.В., Эрднеев Б.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные кардиоваскулярные заболевания у лиц пожилого и старческого возраста: проблемы диагностики и лечения // Вестник СПбГУ. -2010. -№11(2). -С.51-66.
11. Полунина О.С., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Генетические и биохимические параллели при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Сибирский медицинский журнал. -2013. -№ 5. - С. 45-49.
12. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Сравнительная клинико-функциональная характеристика бронхитического и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни лёгких // Сибирский медицинский журнал. -2011. -№ 6. -С.49-55.
13. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Строзенко Л.А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. -2015. -№12. -С.18-23.
14. Якушева Э.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Прокофьева Т.В. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких // Успехи современного естествознания. - 2008. - № 5. - С. 160-166.
15. Aibar M.A., Laborda K., Conget F., Cornudella R. Hypercoagulability state and endotelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. // An. Sist. Sanit. Navar. -2010. -Vol.33(1). -P. 43—50.
16. Arnaud C., Rabin G.B., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD // Eur. Respir. Rev. -2013. -Vol.22. -P.454-475.

17. Fogarty A.W., Lewis S.A., McKeever T.M., Lowe G.D.O, Clark L., et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study // PLOS ONE. -2010. -Vol.5(11). -P. e15014.
18. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur.Heart J. -2014. -Vol.35. -P.3033–3069
19. Lee H.M., Le H., Lee B.T., Lopez V.A., Wong N.D. Forced vital capacity paired with Framingham Risk Score for prediction of all-cause mortality // Eur Respir J. -2010. -Vol.36. -P.1002–1006
20. Lekka A., Dalamaga M., Triantafilli M., Sotiropoulos G., Poulo D. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Haematologica. -2008. -Vol.93(s1). -P.409.
21. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B., Maugeri C., Prosperini G., Gullo R., Spicuzza L., Radaeli A., Di Maria G.U. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // Intern Emerg Med. -2013. -Vol.8(7). -P.567-574.
22. Reilev M., Pottegård A. et al. Increased risk of major adverse cardiac events following the onset of acute exacerbations of COPD // Respirology. -2019. -Vol.5. -P.256-262
23. Rizkallah J., Man S.F., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis // Chest. -2009. -Vol.135(3). -P. 786-793.
24. Rothnie K.J., Yan R., Smeeth L., Quint J.K. Risk of myocardial infarction (MI) and death following MI in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. -2015. -Vol.5. -P.e007824.
25. Sabi R., Thomas P., Shal D.J., Collins P., Linnane S.J. The Effects of Hypoxia on Markers of Coagulation and Systemic Inflammation in Patients With COPD // Chest. -2010. -Vol.138. -P.47—51
26. Sabia S., Shipley M., Elbaz A., Marmot M., Kivimaki M., Kauffmann F., et al. Why does lung function predict mortality? Results from the Whitehall II Cohort Study // Am J Epidemiol. -2010. -Vol.172. -P.1415–1423.
27. Saldías P.F., Díaz P.O., Dreyse D.J., Gaggero B.A., Sandoval A.C., Lisboa B.C. Etiology and biomarkers of systemic inflammation in mild to moderate COPD exacerbations // Rev Med Chil. -2012. -Vol.140(1). -P.10-18.
28. Silva D.R., Coelho A.C., Gazzana M.B., Menna Barreto S.S., Knorst M.M. D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study // COPD. -2012. -Vol.9(4). -P.426-31.
29. Sinden N.J. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of ‘overspill’ of in-flammatory mediators from the lungs? Review of the evidence // Thorax. -2010. -Vol.65. -P.930-936
30. van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic Obstructive Pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease // Respiration. -2008. -Vol.75. -P.224-238.