

УДК 616.24-007.272-036.1:616-005.3-008.815

В.Г. Яковлева

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of faculty therapy and endocrinology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: toryriz@yandex.ru

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, коагуляція
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, coagulation

Реферат. Особенности нарушений коагуляционного звена гемостаза у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Яковлева В.Г. Нарушение коагуляционных свойств крови наблюдается при многих заболеваниях дыхательной системы, в том числе и при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ). Известно, что в стабильную фазу ХОЗЛ наблюдается выброс провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к нарушениям уровней показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Целью нашего исследования было определить возможность формирования коагуляционных нарушений у больных ХОЗЛ в стабильную фазу патологического процесса на разных этапах течения заболевания и выявить зависимость уровней коагуляционных показателей от степени нарушения вентиляционной функции легких. **Материалы и методы.** Нами было обследовано 30 больных ХОЗЛ в стабильную фазу заболевания, которые составили основную группу наблюдения (ОФВ₁=49,5±15,5% должного, мужчин было 27 (90,0%), женщин – 3 (30,0%), средний возраст составил 61,8±7,9 года, уровень индекса пачка/лет – 34,2±15,3). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с больными основной группы. Больные основной группы были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 вошло 16 больных ХОЗЛ с нетяжелым течением, то есть с уровнем ОФВ₁>50% должной величины (61,8±7,4% должного), а в подгруппу 2 – 14 больных ХОЗЛ с тяжелым течением заболевания, то есть с уровнем ОФВ₁<50% должной величины (35,3±8,2% должного). Больные получали базисную терапию согласно стадии заболевания. Всем больным были определены основные показатели коагуляции: уровни протромбинового индекса (ПИ), протромбинового отношения (ПВ), показателя международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ) и антитромбина III (АТ III). **Результаты.** Уровни ПИ, ПО и МНО в подгруппе 1 достоверно отличались от уровней показателей и в подгруппе 2, и в контрольной группе (p < 0,05) и указывали на гиперкоагуляцию, тогда как в подгруппе 2 все показатели были абсолютно идентичными показателям контрольной группы. Была определена корреляционная связь между уровнем МНО и уровнем показателя ОФВ₁ (r = -0,73; p < 0,01) в основной группе больных. Уровни АЧТВ, ТВ и АТ III как в основной группе, так и в подгруппах 1 и 2, были идентичными показателям контрольной группы. Достоверной разницы этих параметров между подгруппами также не было обнаружено. **Выводы.** У больных ХОЗЛ уже на раннем этапе формирования заболевания возникают нарушения коагуляционного звена гемостаза преимущественно по внешнему пути свертывания крови в сторону гиперкоагуляции.

Abstract. Peculiarities of coagulation hemostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Yakovlieva V.H. The violation of blood coagulation properties is observed in many diseases of the respiratory system, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It is known that in a stable COPD phase release of proinflammatory cytokines in blood is observed, it leads to disturbance of hemostasis parameters toward hypercoagulation. The aim of our study was to determine possibility of coagulation disorders formation in patients with COPD in a stable phase of pathological process at different stages of disease course and identify relationship between coagulation parameters levels and degree of violation of ventilation lung function. **Materials and methods.** We examined 30 patients with COPD in a stable disease phase, included in the main group (FEV₁ = 49,5±15,5% of the due, there were 27 men (90.0%), 3 (30.0%) women, mean age was 61,8±7,9 years, level of pack /years index - 34,2±15,3). The control group consisted of 10 healthy subjects matched with the patients of the main group by age and sex. All patients were divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 16 patients with moderate COPD, that is the level of FEV₁>50% (61,8±7,4% of predicted), and subgroup 2 - 14 COPD patients with severe COPD, that is the level of FEV₁ <50% (35,3±8,2% of predicted). Patients received standard treatment according to the disease stage. **Main**

indicators of coagulation levels: prothrombin index (PI), prothrombin ratio (PR), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and antithrombin III (AT III) were identified in all patients. Results. The levels of PI, PR and INR in the subgroup 1 differed significantly from those of in the subgroup 2, control group ($p < 0,05$) and pointed at hypercoagulation, whereas in the subgroup 2 all indicators were absolutely identical with control group. Correlation link between the level of INR levels and FEV_1 ($r = -0,73$; $p < 0,01$) in patients of the main group was determined. Levels of APTT, TT and AT III in the main group and in subgroups 1 and 2 were identical to those of the control group. There were no significant differences of these parameters between subgroups 1 and 2. Conclusions. In patients with COPD already at early stage of the disease abnormalities of coagulation hemostasis link mainly on external coagulation pathway toward hypercoagulation develop.

Відомо, що легені виконують важливу роль у регуляції процесів згортання крові. Саме в легенях синтезуються фактори, регулюючи процеси коагуляції та антикоагуляції (гепарин, плазміноген з його активаторами тощо) [1]. Багато факторів системи гемостазу є реактантами гострої фази запалення, у зв'язку з чим запальні реакції, які розвиваються в легенях, можуть призводити до порушень коагуляційних властивостей крові. Такі процеси відбуваються при багатьох захворюваннях дихальної системи, в тому числі і при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [1, 6].

Відомо, що у стабільну фазу ХОЗЛ, як і під час загострення патологічного процесу, спостерігається викид прозапальних цитокинів (TNF α , IL-1 α , IL-6) у кров [1, 5], що в свою чергу призводить до порушення рівнів показників гемостазу, переважно в бік гіперкоагуляції [1, 3, 9, 10, 12]. Було показано, що у хворих на ХОЗЛ різних вікових груп рівні показників плазматичного гемостазу (фібрину, фібриногену) та активність еуглобулінових фракцій крові достовірно були вищими порівняно з показниками у практично здорових осіб. Привертає увагу те, що вказані порушення визначались на фоні нормальних показників антикоагуляційної ланки гемостазу [1, 9].

Досить мало робіт присвячено вивченню зв'язку порушення коагуляційної ланки гемостазу з тяжкістю перебігу захворювання [10, 11]. Існує думка, що порушення деяких коагуляційних параметрів гемостазу залежать від ступеня порушення вентиляційної функції легень. Так, А. Lekka [10] визначив у хворих на ХОЗЛ достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та показником об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), з одного боку, та рівнем показника тиску вуглекислого газу крові (рСО₂) та рівнем ОФВ₁, з іншого. Проте і дотепер остаточно не визначено, на яких рівнях коагуляційного каскаду виникають порушення гемостазу. Для вчасної корекції порушень коагуляції клініцисту необхідно мати простий та доступний спосіб діагностики порушень гемостазу та знати, які саме показники коагулограми є маркерами порушень у системі згортання крові.

Отже, метою нашого дослідження було визначити можливість формування коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу на різних етапах перебігу захворювання та виявити залежність рівнів коагуляційних показників від ступеня порушення вентиляційної функції легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання, які склали основну групу спостереження (ОФВ₁=49,5±15,5% належного, чоловіків було 27 (90,0%), жінок – 3 (30,0%), середній вік становив 61,8±7,9 року, рівень індексу пачка/рік – 34,2±15,3). Формування діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року [7]. З дослідження були виключені хворі з тяжкою серцево-судинною патологією в анамнезі та на момент обстеження, тяжкою серцевою недостатністю, тромбоемболіями в анамнезі на тлі венозної недостатності нижніх кінцівок, онкологічними захворюваннями в анамнезі та на момент обстеження, ожирінням. Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, зіставлених за віком та статтю з хворими основної групи.

Залежно від ступеня порушення функції зовнішнього дихання обстежені хворі основної групи були розподілені на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 16 хворих на ХОЗЛ з нетяжким перебігом, тобто з рівнем ОФВ₁>50% належної величини. Рівень ОФВ₁ у групі 1 становив 61,8±7,4% належного, чоловіків було 14 (87,5%), жінок – 2 (12,5%), середній вік становив 59,3±6,1 року, рівень індексу пачка/рік – 36,8±18,6.

До підгрупи 2 увійшло 14 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом, тобто з рівнем ОФВ₁<50% належної величини (ОФВ₁=35,3±8,2% належного, чоловіків було 13 (92,9%), жінок – 1 (7,1%), середній вік становив 64,6±8,9 року, рівень індексу пачка/рік – 31,2±10,4).

Усі хворі отримували базисну терапію згідно зі стадією захворювання [7].

Вентиляційна функція легень оцінювалась за показниками об'єму форсованого видиху за

першу секунду (ОФВ₁) у відсотках належної величини та співвідношення ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) шляхом проведення комп'ютерної спірометрії вранці натще на апараті «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після інгалювання 400 мкг короткодіючого β₂-агоніста (сальбутамол).

Для виключення можливості впливу порушення кількості тромбоцитів на коагуляційні властивості крові у всіх пацієнтів була визначена концентрація тромбоцитів периферійної крові.

Усім хворим було проведено визначення основних показників коагуляції. Для сумарної оцінки зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу обстеженим були визначені протромбін індекс (ПІ), підвищення рівня якого вказує на порушення коагуляційних властивостей крові в бік гіперкоагуляції, протромбінове відношення (ПВ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), рівень якого є одним з основних параметрів, що характеризує коагуляційну систему і є стандартом визначення ефективності згортальної системи крові [2]. Зниження рівнів останніх двох показників коагуляційного каскаду вказує на схильність до гіперкоагуляції крові.

Визначення рівня активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ), який є багатостороннім тестом для оцінки дефіциту всіх факторів згортання крові, було проведено для оцінки внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду [2, 4].

Для оцінки прокоагулянтної ланки коагуляційного гемостазу був визначений рівень тромбінового часу (ТЧ), зниження якого вказує на

порушення переходу фібриногену в фібрин і вказує на схильність крові до гіперкоагуляції. Рівень ТЧ дає загальну характеристику спільного етапу згортання крові та не залежить від зовнішньої і внутрішньої ланок коагуляції, але залежить від стану антикоагулянтної системи [2, 4].

Оцінка антикоагуляційної системи проводилась шляхом визначення рівня антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), який є найбільш важливим кофактором антизгортальних механізмів крові [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0 [6, 8]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, а тенденцію змін вказували в діапазоні $0,05 < p < 0,10$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень тромбоцитів у периферійній крові хворих на ХОЗЛ як в основній групі ($255,4 \pm 59,4 \times 10^9/\text{л}$), так і в підгрупах 1 та 2 ($268,4 \pm 63,6$ та $240,2 \pm 52,5 \times 10^9/\text{л}$ відповідно) достовірно не відрізнявся від рівня показника в контрольній групі ($238,70 \pm 49,0 \times 10^9/\text{л}$). Крім того, в підгрупах ці показники були ідентичні.

Рівні показників коагулограми, які характеризують зовнішній шлях згортання крові, в основній групі достовірно не відрізнялись від рівнів показників у контрольній групі (табл.). Проте рівні ПІ, ПВ та МНВ у підгрупі 1 достовірно відрізнялись від рівнів показників і в підгрупі 2, і в контрольній групі ($p > 0,05$) в бік гіперкоагуляції, тоді як у підгрупі 2 усі показники були абсолютно ідентичними показникам контрольної групи.

Рівні ПІ ПВ та МНВ у хворих на ХОЗЛ (M±m)

Групи та підгрупи обстежених	Показник		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Основна група (n=30)	106,0±10,7	0,95±0,10	0,94±0,11
- підгрупа 1 (n=16)	114,1±6,2 ^{#*}	0,87±0,04 ^{#*}	0,86±0,06 ^{#*}
- підгрупа 2 (n=14)	96,9±6,5 [#]	1,03±0,07 [#]	1,04±0,09 [#]
Контрольна група (n=10)	96,8 ± 2,4	1,03 ± 0,02	1,04 ± 0,03

Примітки: * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) між підгрупою хворих та контрольною групою; # – тенденція змін показника ($0,05 < p < 0,10$) між підгрупами хворих.

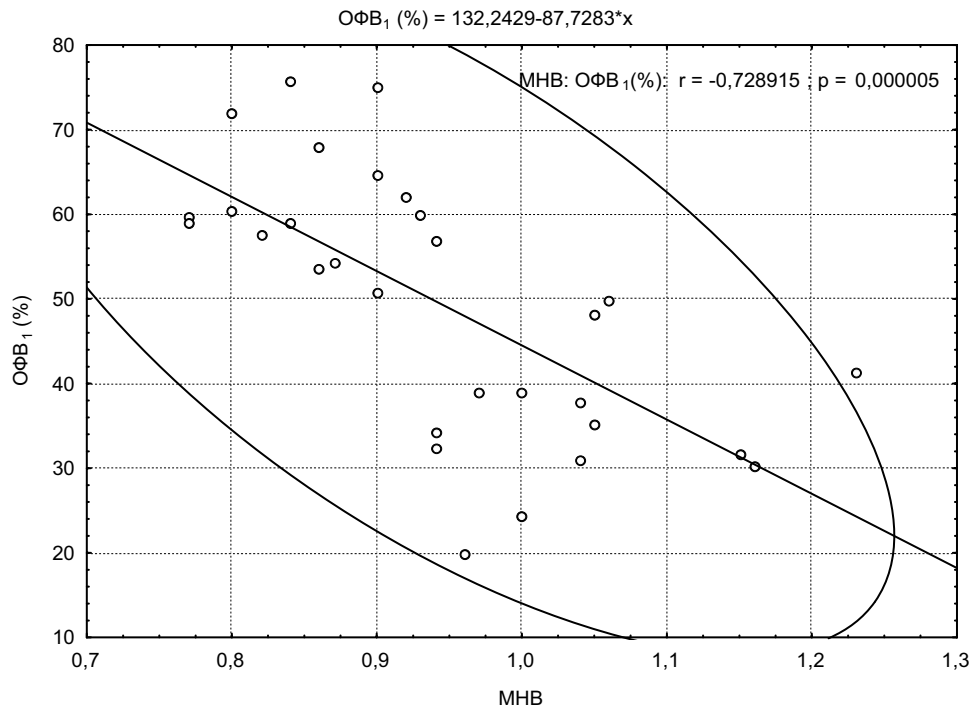
Слід зазначити, що хоч і не було виявлено зв'язку між рівнями показників коагулограми та рівнем ОФВ₁ у підгрупах 1 та 2, у хворих на ХОЗЛ основної групи був визначений кореляційний зв'язок між рівнем МНВ та рівнем

показника ОФВ₁ ($r = - 0,73$, $p < 0,01$) (рис.), що свідчить про більшу схильність до гіперкоагуляції у хворих з нетяжкою бронхообструкцією.

Виявлені нами зміни вказують на те, що порушення коагуляційної ланки гемостазу

розвиваються вже на ранніх етапах формування захворювання. Певне покращення гемокоагуляційних показників, яке спостерігалось у хворих з більш виразною бронхообструкцією, може

вказувати на вплив деяких медикаментів (можливо, глюкокортикостероїдів, які приймає ця категорія хворих) на вищезазначені процеси [5, 11].



Дані кореляційного аналізу щодо рівня МНВ залежно від рівня OFB_1 у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу

Щодо внутрішнього шляху коагуляційного гемостазу, рівень АЧТЧ як в основній групі ($23,2 \pm 4,2$ с), так і в підгрупах 1 та 2 ($22,0 \pm 3,8$ та $24,6 \pm 4,4$ с відповідно) був ідентичним показнику контрольної групи ($25,6 \pm 2,4$ с). Достовірної різниці цього параметра між підгрупами також не було виявлено.

Щодо рівня ТЧ, то він як і в основній групі ($16,3 \pm 1,2$ с), так і в підгрупах 1 та 2 ($15,8 \pm 1,0$ та $16,9 \pm 1,1$ с відповідно) також був ідентичний показнику контрольної групи ($16,2 \pm 1,1$ с). Між підгрупами рівень показника також не відрізнявся. Нормальний рівень ТЧ на фоні зниженого рівня МНВ у підгрупі 1 можна пояснити тим, що порушення коагуляції крові у хворих на ХОЗЛ відбувається за рахунок факторів системи гемостазу, які є реактантами процесів запалення.

При оцінці антикоагулянтної системи коагуляційного каскаду, яка характеризується рівнем АТ III, виявилось, що достовірних змін показника в основній групі ($97,4 \pm 13,7\%$) та в підгрупах 1 та 2 ($95,9 \pm 13,7$ та $99,1 \pm 13,9\%$ відповідно) порівняно з рівнем показника контрольної

групи ($103,3 \pm 4,1\%$) виявлено не було ($p > 0,05$). Між підгрупами показники також були ідентичними ($p > 0,05$). Це вказує на відсутність реакції антикоагуляційної системи на порушення в системі гемостазу як на ранніх, так і на пізніх етапах патологічного процесу, що підтверджується літературними джерелами [1, 9].

Отже, у хворих з більш легким перебігом захворювання вже на етапі формування патологічного процесу відбувається дестабілізація коагуляційної системи за рахунок підвищення рівнів показників зовнішнього шляху згортання крові в бік гіперкоагуляції на фоні відсутності змін в антикоагулянтній системі крові.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ уже на ранньому етапі формування захворювання виникають порушення коагуляційної ланки гемостазу в бік гіперкоагуляції, що зумовлює необхідність моніторингу показників гемостазу з метою їх корекції для зниження ризику виникнення фатальних наслідків коагуляційних порушень (тромбоз, тромбоемболія тощо).

2. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ з нетяжким перебігом у ста-

більну фазу захворювання відбувається переважно по зовнішньому шляху згортання крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких / Э.В. Якушева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Т.В. Прокофьева // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 5. – С. 160.
2. Дзяк Г.В. Практичні навички з питань гемостазіології: нав.-метод. посіб. / Г.В. Дзяк. – Дніпропетровськ, 2011. – 380 с.
3. Добрянський Д.В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Д.В. Добрянський // Астма та алергія. – 2011. – №1. – С. 28–31.
4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушенных гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирич. – М.: Триада, 2005. – 227 с.
5. Коваленко С.В. Активність фібринолітичної та протеолітичної систем крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму / С.В. Коваленко, А.Е. Дорофеев // Укр. пульмон. журнал. – 2012. – № 3. – С. 35–37.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. – К., 2013. – 83 с.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких / Я.А. Дзюблик, Н.А. Морозова, Т.В. Яхница [та ін.] // Укр. пульмон. журнал. – 2002. – № 4. – С. 58–61.

10. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Lekka, M. Dalamaga, M. Triantafilli [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.

11. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / J. Ashitani, H. Mukae, Y. Arimura [et al.] // Intern. Med. – 2002. – Vol. 41. – P. 181–185.

12. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, N 11. – P. 15014 (5).

REFERENCES

1. Yakusheva EV et al. [Hemocoagulation changes in chronic obstructive pulmonary disease]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2008;5:160. Russian.
2. Dzyak GV. [Practical skills on hemostasiology. A training manual]. 2011;380. Ukraine.
3. Dobryans'kiy DV. [Hemorheology and immune disorders and their pharmacological correction with fenspirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Astma ta alergiya. 2011;1:28–31. Ukraine.
4. Dolgov VV, Svirin PV. [Laboratory diagnosis of disorders of hemostasis]. M: Triada; 2005:227. Russian.
5. Kovalenko SV, Dorofeev AE. [Fibrinolytic and proteolytic activity of the blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2012;3:35–37. Ukraine.
6. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K: Morion. 2000;320. Russian.
7. Order of Ministry of Health of Ukraine N 555. 2013;83. Ukraine.

8. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. M: MediaSfera. 2002;312. Russian.

9. Dzyublik YaA et al. [Features of hemostatic disorders in elderly patients with chronic inflammatory lung disease]. Ukraïns'kiy pul'monologichniy zhurnal. 2002;4:58–61. Russian.

10. Lekka A, Dalamaga M, Triantafilli M et al. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Haematologica. 2008;93:409.

11. Ashitani J, Mukae YA. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med. 2002;41:181–5.

12. Fogarty AW, Lewis SA, McKeever TM et al. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study. PLoS ONE. 2010;5(11):15014–5.

Стаття надійшла до редакції
17.03.2015