

УДК 616.24 – 007.272 – 036.1:547.962.4 – 07

**Т.А. Перцева,  
О.В. Плеханова**

**УРОВЕНЬ ПЛАЗМЕННОГО ФИБРИНОГЕНА  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ  
ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Дніпропетровська державна медична академія  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.А.Перцева)*

**Ключевые слова:** *хроническое обструктивное заболевание легких, обострение, белки острой фазы воспаления, фибриноген*  
**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, proteins of acute phase of inflammation, fibrinogen*

**Резюме.** *У статті наведені регіональні дані спектру збудників інфекційного загострення у хворих на ХОЗЛ. Найбільш часто інфекційні загострення були зумовлені H. influenzae та S. pneumoniae. Проаналізована можливість використання фібриногену як маркера бактеріального процесу в даній категорії хворих. Фібриноген є маркером гостроти патологічного процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, визначає необхідність призначення антибактеріальної терапії у разі інфекційнозалежного загострення.*

**Summary.** *Regional data on spectrum of causative agents of infectious exacerbation in COPD patients are submitted in the article. The most often infectious exacerbations were caused by H.influenzae and S.pneumoniae. Possibility of fibrinogen usage as a marker of bacterial process in a given category was analyzed. Fibrinogen is a marker of acuity of pathologic process in COPD patients, it defines the necessity of antibacterial therapy in case of infection-dependend exacerbation.*

Характерной особенностью течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) является неуклонное прогрессирующее патологическое процесса, даже на ранних этапах, когда пациент не ощущает себя больным [2, 11]. Течение ХОЗЛ зачастую ухудшается на фоне развития обострений, что и является наиболее частой причиной обращения больных за медицинской помощью [1].

Для правильного подхода к терапии обострений необходимо определить его этиологию (инфекционная или неинфекционная). В пользу инфекционной природы обострения ХОЗЛ и необходимости назначения антибактериальной терапии, прежде всего, свидетельствует наличие у пациента признаков I типа (Anthonisen, 1987 г.) обострения: усиление одышки, увеличение продукции мокроты и усиление ее гнойности [1, 7]. В проведенном Stokley R.A. et al. исследовании [13] также было продемонстрировано диагностическое значение характера мокроты для определения природы обострения ХОЗЛ. Микробиологическое исследование гнойной мокроты сопровождалось выделением культуры бактериального патогена в 84% случаев, а слизистой мокроты – лишь в 38%. Таким образом, при наличии гнойной мокроты с высокой долей вероятности можно говорить о бактериальной природе обострения. Однако довольно часто при тяжелом обострении ХОЗЛ, особенно у больных с

острой дыхательной недостаточностью (ОДН), напротив, наблюдается задержка выделения мокроты, что делает невозможным оценить степень гнойности последней [4]. Возможно, в данном случае будет оправданным определение в качестве маркеров бактериального воспаления концентрации белков острой фазы (БОФ).

Особенностью большинства БОФ является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, а также стадией процесса [5]. В связи с этим ценность тестов на БОФ для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения трудно переоценить. В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть ограниченной. Все БОФ можно разделить на 5 групп [3]:

1. «Главные» БОФ, к которым относятся С-РБ и амилоидный А белок. Концентрация их при повреждении тканей очень быстро (в первые 6-8 часов) и значительно (в 20-100 раз, а иногда и в 1000 раз) возрастает.

2. Белки, концентрация которых увеличивается существенно (в 2-5 раз). Это орозомиоид (кислый α-гликопротеид), α<sub>1</sub>-антитрипсин (ингибитор протеиназ), гаптоглобин, фибриноген.

3. Белки, концентрация которых в течение 48 ч возрастает незначительно (на 20-60%). Это церулоплазмин, С3 – и С4 – комплемент. В ряде случаев при ОФ (острая фаза) уровни этих бел-

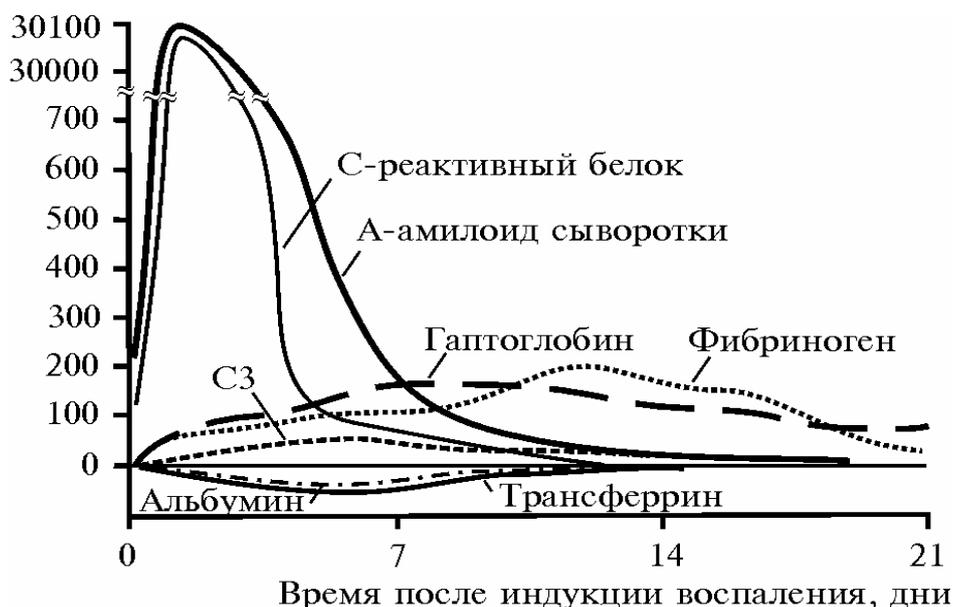
ков могут не превышать пределов диапазона вариаций, характерных для нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека.

4. «Нейтральные» реактанты ОФ, концентрации которых остаются в пределах нормы. Однако и они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это  $\alpha_1$ -макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

5. «Негативные» реактанты ОФ. Их уровень

может снижаться на 30-60%. Наиболее диагностически значимые из них – альбумин, трансферрин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в ОФ может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления либо изменением распределения в организме.

На рисунке 1 показано изменение концентрации реактантов ОФ при умеренном воспалении, что является наиболее типичным для инфекционного обострения ХОЗЛ.



Изменения концентрации реактантов ОФ при умеренном воспалении

В настоящее время фибриноген стал объектом особого внимания в клинических и фундаментальных исследованиях. Интерес к нему возрос после опубликования в 1986 году результатов первого проспективного исследования, посвященного изучению изменения уровня фибриногена при сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. В этом и последующих исследованиях установлено, что фибриноген является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и его роль не менее, а возможно, даже более значительна, чем роль других известных факторов риска, в том числе и уровня холестерина [10, 12]. Фибриноген оказывает отрицательное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и на респираторный тракт. Так, повышение уровня фибриногена было ассоциировано с более быстрым падением функции внешнего дыхания, как у здоровых молодых людей, так и больных ХОЗЛ [6, 8, 14]. Dahl и

коллеги отмечают, что повышение уровня фибриногена в крови пациентов с ХОЗЛ повышает риск госпитализации на 70%, а также риск смерти [9].

Целью нашего исследования было изучить региональный спектр возбудителей инфекционного обострения ХОЗЛ, а также проанализировать возможность использования фибриногена как маркера бактериального процесса у данной категории больных.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами было обследовано 25 больных ХОЗЛ (21 мужчина и 4 женщины) в возрасте от 37 до 78 лет (средний возраст составил  $58,5 \pm 2,1$  года) в фазе обострения, которые составили основную группу. У 1 пациента было диагностировано ХОЗЛ I стадии, у 7 – ХОЗЛ II стадии, у 17 – III стадии. В группу сравнения вошли 11 больных ХОЗЛ (10 мужчин и 1 женщина, средний возраст

57,6±1,8) в стадії ремісії. Діагноз і стадія ХОЗЛ верифіковувалися згідно критеріям і рекомендаціям Приказа МЗО України № 128 от 19 марта 2007 года. Групу контролю склали 11 человек (8 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 47 до 79 лет (средний возраст – 61,3±1,7), не имеющих заболеваний дыхательной системы. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой сопутствующей патологией.

Всім больним було проведено клінічне обстеження: аналізувалися скарги і анамнез захворювання, вивчалася динаміка результатів загальноклінічних і додаткових методів дослідження.

Функція зовнішнього дихання (ФВД) оцінювалася з допомогою комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff фірми "Jaeger" (Германія). Вивчалися такі показники ФВД, як життєва ємкість легких (ЖЕЛ), форсована життєва ємкість легких (ФЖЕЛ), об'єм форсованого видиха за першу секунду (ОФВ1), співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальна об'ємна швидкість на рівні 25, 50 та 75% ФЖЕЛ (МОС25-75). Спірографія проводилася вранці натощак.

Матеріалом для мікробіологічного вивчення служила спонтанно ексpectorированная мокрота. Збір мокроти вироблявся вранці натощак, після ретельної саніції ротової порожнини. Зразки мокроти збирали в стерильні контейнери і доставляли в течение 2 ч. в мікробіологічну лабораторію. Зразки мокроти вважалися репрезентативними, якщо кількість нейтрофілних лейкоцитів перевищувало 25, а кількість епітеліальних кліток становило менше 10 в одному полі зору. Результати

дослідження мокроти вважали діагностично значимими при виявленні потенціального патогена в титрі не нижче 106 КОЕ/мл.

Проводилося виявлення ДНК *M. pneumoniae* і *S. pneumoniae* в мокроті методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з гібридизаційно-флуоресцентної детекцією по «конечній точці».

Уровень фибриногена в плазме крови определяли методом клоттингования (норма: 1,5-3,75 г/л).

**РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ**

На момент звернення у всіх пацієнтів відзначалися симптоми загострення ХОЗЛ: посилення одышки, кашля, збільшення продукції мокроти.

Мокрота була визначена як репрезентативна у всіх пацієнтів. При бактеріологічному дослідженні мокроти етіологічно значимий патоген був виділений у 18 (72,0 %) хворих. Всього було виділено 22 штами мікроорганізмів, з них *H. influenzae* – 12 (54,5%); *S. pneumoniae* – 5 (22,7%), *H. parainfluenzae* – 2 (9,1%); *M. catarrhalis* – 2 (9,1%), *Ps. aeruginosa* – 1 (4,5%). Мікробні асоціації спостерігалися у 4 (14,2%) пацієнтів і були представлені *Ps. aeruginosa* і *S. pneumoniae* в одному випадку, *H. influenzae* і *S. pneumoniae* – в інших. *M. pneumoniae* і *Cl. pneumoniae* не були виявлені ні у одного з пацієнтів.

Для оцінки рівня фібриногена всі хворі ХОЗЛ основної групи були розділені на дві підгрупи: 1-ю підгрупу склали хворі, у яких при бактеріологічному дослідженні мокроти був виділений збудитель, 2-ю підгрупу – хворі, у яких мокрота була репрезентативною, але етіологічний агент не був виділений (табл. 1).

**Уровень фибриногена в плазме крови больных ХОЗЛ**

Групи/підгрупи обстежених	Уровень фибриногена, г/л ( $M \pm m$ )	Достовірність різниці (p)
Основна група, з них 1 (n=18) 2 (n=7)	4,21±0,19 3,6±0,13	$p_{1-2} < 0,05$ ; $p_{1-к} < 0,0001$ ; $p_{1-с} < 0,01$ ; $p_{2-к} < 0,05$ ; $p_{2-с} > 0,05$ ; $p_{к-с} > 0,05$
Група порівняння (n=7)	3,04±0,29	
Група контролю (n=11)	2,85±0,17	

Примечание: О – основная группа; С – группа сравнения; К – группа контроля; 1, 2 – подгруппы основной группы

Как видно из приведенных данных, у пациентов с ХОЗЛ в период ремиссии уровень фибриногена не отличается от уровня здоровых людей. У пациентов в фазу обострения с доказанной инфекционной этиологией (подгруппа 1) уровень фибриногена достоверно выше, чем у

пациентов 2-ой подгруппы, здоровых людей и пациентов с ХОЗЛ в стадии ремиссии. Уровень фибриногена в плазме крови пациентов 2-ой подгруппы, групп сравнения и контроля находится в пределах нормы. Однако наблюдается тенденция к повышению данного показателя у

пациентов подгруппы 2 (при этом показатели во 2-ой подгруппе достоверно выше, чем в группе контроля, и не отличаются от группы сравнения). Полученный результат может свидетельствовать в пользу небактериальной природы обострения у пациентов 2-ой подгруппы.

#### ВЫВОДЫ

1. Фибриноген является маркером остроты патологического процесса у пациентов с хро-

ническим обструктивным заболеванием легких.

2. Выявлена зависимость уровня фибриногена от тяжести обострения ХОЗЛ и показана связь с этиологическим агентом.

3. Фибриноген можно рекомендовать в качестве маркера, определяющего необходимость назначения антибактериальной терапии пациентам с ХОЗЛ в стадии обострения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С. Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия // Русский мед. журн. – 2003. – № 22. – С. 1205–1211.
2. Респираторная медицина. В 2 т. Т. 1. / Под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 800с.
3. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый [Электронный ресурс] / В. В. Вельков // – Режим доступа: [http://www.diakon-diagnostics.ru/files//word-zip/ Books/CRP\\_gold-marker.pdf](http://www.diakon-diagnostics.ru/files//word-zip/ Books/CRP_gold-marker.pdf).
4. Фещенко Ю.И., Курило С.Н., Загаба Л.М. Основные аспекты лечения обострений хронических обструктивных заболеваний легких // Киническая антибиотикотерапия. – 2005. – № 2. – С. 4-7.
5. Фибриноген: клиническое значение и методы анализа [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.kuban.su/medicine/shtm/baza/labor/j2ct3.htm>
6. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G. Donaldson, T. Seemungal, I. Patel [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.
7. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.
8. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 574–580.
9. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, A. Tybjaerg-Hansen, J. Veetbo [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 1008–1011.
10. Ernst, E. Fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor // J. Ing. Mod. – 1990. – Vol. 227. – P. 365-372.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2006. Date last updated: November 2006. (GOLD website [www.goldcopd.com/workshop/index.html](http://www.goldcopd.com/workshop/index.html)).
12. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study / Kannel, W. B., Wolf, P. A., Castelli, W. P., D'Agostino, R. B. // JAMA. – 1987. – Vol. 258. – P. 1183-1186.
13. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD / R.A. Stockley, C. O'Brien, A. Pye, S.L. Hil // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 1638–1645.
14. Tapson V. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 71–77.

