

Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева, Н. О. Вороніна

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У РІЗНІ ФАЗИ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Т. А. Перцева, Л. И. Конопкина, В. Г. Яковлева, Н. А. Воронина

Резюме

Известно, что более чем у трети больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) определяются нарушения гемореологического статуса, при этом недостаточно работ, посвященных изучению нарушений на уровне обоих звеньев гемостаза в их сочетании и в разные фазы патологического процесса.

Цель исследования — оценить состояние тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев гемостаза у больных ХОЗЛ в различные фазы патологического процесса.

Материал и методы. Обследовано 36 больных ХОЗЛ в разные фазы патологического процесса. 13 человек (основная группа) были обследованы как в фазу нетяжелого инфекционного обострения патологического процесса, так и через 1 месяц после его завершения. 23 больных (сравнительная группа), обследовались однократно — не ранее чем через 6 месяцев после перенесенного в последний раз инфекционного обострения патологического процесса. Оценивались клинические показатели, уровень С-реактивного протеина (СРП) плазмы крови и показатели гемостаза (индекс адгезивности тромбоцитов (ИАТ), уровни активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ), протромбинового отношения (ПО) и международного нормализованного отношения (МНО)).

Результаты. Показано, что у больных ХОЗЛ нарушения свертывающих свойств крови развиваются преимущественно в сторону гиперкоагуляции на уровнях как тромбоцитарно-сосудистого, так и плазменного звеньев гемостаза. Нарушение уровня ИАТ, более выраженное в фазу обострения ХОЗЛ, сохраняется и через месяц после обострения заболевания, тогда как нарушения плазменного звена гемостаза развивается преимущественно на уровне внешнего пути свертывания крови и не зависит от фазы патологического процесса.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гемостаз, инфекционное обострение, стабильная фаза.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 2, С. 52–55.

Перцева Тетяна Олександрівна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Завідувачка кафедри факультетської терапії та ендокринології

Член-кор. НАМН України

Д. мед. н., професор

9, вул. Дзержинського, м. Дніпропетровськ, 49044, Україна

Тел.: 38 056 713-52-57, dsma@dsma.dp.ua

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN DIFFERENT PHASES OF PATHOLOGICAL PROCESS

T. O. Pertseva, L. I. Konopkina, V. H. Yakovleva, N. O. Voronina

Abstract

It is known that in more than a third of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) there are revealed the disturbances of hemoreological status. A few studies were made to detect the disturbances in both hemostasis links alone or in combination in different phases of the pathological process.

The aim was to assess platelet-vascular and plasma links of hemostasis in patients with COPD in different phases of pathological process.

Material and methods. 36 COPD patients in different phases of the pathological process were enrolled. 13 patients (main group) were examined in mild infectious exacerbation phase and 1 month after its resolution. 23 patients of control group were examined once — not earlier than 6 months after last infectious exacerbation. Clinical parameters, blood serum C-reactive protein (CRP) and hemostasis indices (platelet adhesion index (PAI), activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin index (PI), prothrombin ratio (PR) and international normalized ratio (INR)) were evaluated.

Results. In COPD patients the disturbances of hemostasis manifested mainly by hypercoagulation in both platelet-vascular and plasma links of hemostasis. An abnormal PAI typical for acute exacerbation of COPD was still present one month after the resolution. At the same time the deteriorations in plasma link of hemostasis occur mainly on the level of external pathway of blood coagulation and do not depend on the phase of the pathological process.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, infectious exacerbation, stable phase.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 2:52–55.

Tatyana O. Pertseva

Dnipropetrovsk State Medical Academy

Head of the department of faculty therapy and endocrinology

Corresponding member of National Academy

of Medical Sciences of Ukraine, professor

9, Dzerzhynskiy str., Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine

Tel.: 380567135257,

dsma@dsma.dp.ua

Відомо, що більше ніж у третини хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) виявляються порушення гемореологічного статусу [3, 6, 8]. Під час загострення ХОЗЛ збільшується викид прозапальних цитокінів і медіаторів запалення, що сприяє розвитку порушень на рівні тромбоцитарно-судинної ланки гемостаза за рахунок активації процесу адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та посилення їх агрегаційних властивостей [9, 11, 12]. Проте, результати останніх досліджень вказують на те, що і у стабільну фазу патологічного процесу виникають порушення показників тромбоцитарно-судинної ланки гемостаза [6, 11].

Розвиток коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ вчені пояснюють впливом артеріальної гіпоксії та респіраторного ацидозу на процеси еритропоезу та викиду катехоламінів у кров. Активація цих процесів разом із системною запальною реакцією призводить до дестабілізації на рівні коагуляційної ланки гемостаза [1, 2, 5, 7, 10].

У світовій літературі досить мало робіт присвячено вивченню порушень на рівні обох ланок гемостаза у їх поєднанні та у різні фази патологічного процесу [3, 6], у зв'язку з чим метою дослідження було оцінити стан тромбоцитарно-судинної та коагуляційної ланок гемостаза у хворих на ХОЗЛ у різні фази патологічного процесу — як при загостренні, так і при стабільному стані.

Матеріали та методи досліджень

До дослідження було включено 46 осіб: 36 хворих на ХОЗЛ у різні фази патологічного процесу та 10 практично здорових осіб.

13 хворих (чоловіків — 11 (84,6 %), жінок — 2 (15,4 %), середній вік — $(58,7 \pm 8,1)$ років; об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) — $(55,3 \pm 21,3)$ % належної величини), які склали основну групу, були обстежені двічі: перший раз — у фазу нетяжкого інфекційного загострення патологічного процесу (тобто такого, що не потребувало госпіталізації та/або прийому системних глюкокортикостероїдів), а вдруге — у ранній післяінфекційний період (через 1 місяць після завершення інфекційного загострення).

23 хворих (чоловіків — 19 (82,6 %), жінок — 4 (17,4 %), середній вік — $(65,4 \pm 8,2)$ років; $ОФВ_1$ — $(54,9 \pm 13,8)$ % належної величини), які склали порівняльну групу, були обстежені одноразово — у тривалостабільному стані (не раніше ніж через 6 місяців після перенесеного востаннє інфекційного загострення патологічного процесу).

До дослідження не включалися 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.

У стабільну фазу захворювання усі хворі на ХОЗЛ отримували базисну терапію згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року. Під час інфекційного загострення хворі додатково отримували «захищений» амінопеніцилін (аугментин або амоксиклав по 1000 мг двічі на добу) протягом 5 днів.

Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, співставимих з хворими за віком та статтю (чоловіків було 8 (80,0%), жінок — 2 (20,0%), середній вік склав $(55,3 \pm 4,0)$ років).

На проведення досліджень отримувалась згода усіх обстежених.

Верифікація фази патологічного процесу (фаза загострення, стабільна фаза) проводилась за динамікою виразності кашлю, задишки, зміною характеру мокротиння, рівнем С-реактивного протеїну (СРП) плазми крові, який визначався імунотурбодиметричним методом, а також динамікою змін показників вентиляційної функції легень, яка оцінювалась за рівнем $ОФВ_1$ у відсотках належної величини та співвідношенням $ОФВ_1$ /форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) при виконанні комп'ютерної спірометрії вранці натще.

Для оцінки стану тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу вираховувався індекс адгезивності (ретенції) тромбоцитів (ІАТ) модифікованим методом (на скляних кульках), що полягає у вимірюванні кількості тромбоцитів, затриманих в колонці зі скляними кульками при пропусканні через неї певного об'єму крові зі стандартною швидкістю [4]. ІАТ розраховувався за формулою: індекс адгезивності (%) = (кількість тромбоцитів у крові до пропускання через колонку — кількість тромбоцитів у крові після пропускання через колонку) / (кількість тромбоцитів у крові до пропускання через колонку) \times 100 %. Підвищення рівня ІАТ вказує на наявність гемостазіоло-

гічних порушень на рівні тромбоцитарно-судинної ланки у бік гіперкоагуляції.

Оцінка стану коагуляційної ланки гемостазу проводилась шляхом визначення рівнів основних показників коагулограми: активованого часткового тромбопластичного часу (АЧТЧ), протромбінового індексу (ПІ), протромбінового відношення (ПВ) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Отримані числові результати представлені у значеннях медіани і інтерквартильного розмаху (25 -й і 75 -й процентилі) (Med [25–75]).

Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм «EXCEL-2003» та «STATISTICA 6.0». Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для зв'язаних вибірок виконувалась за критерієм Вілкоксона, для незв'язаних вибірок — за критерієм Манна-Уїтні. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У фазу інфекційного загострення ХОЗЛ у обстежених хворих суттєво підсилювався кашель, задишка, виділялось гнійне або слизово-гнійне мокротиння; рівень СРП при цьому був достовірно вищим за рівень показника у контрольній групі (11,9 [8,5–85,0] мг/л проти 3,7 [3,5–4,0] мг/л) ($p < 0,05$). Через місяць після загострення клінічний стан хворих стабілізувався, втім рівень СРП, хоча й знизився досить суттєво (до 5,4 [4,5–8,6] мг/л) ($p < 0,05$), проте все ще залишався вищим, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Привернуло увагу те, що і у групі хворих з тривалостабільним станом рівень СРП був суттєво вищим (5,6 [4,9–9,4] мг/л) за контрольні показники ($p < 0,05$).

Рівень ІАТ у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ був достовірно вищим за рівень показника у групі контролю (47,0 [40,0–55,0] проти 30,5 [30,0–32,0] %) ($p < 0,05$). Через місяць після перенесеного загострення патологічного процесу рівень індексу статистично достовірно знизився (до 41,0 [37,0–47,0] %) ($p < 0,05$), практично досягнувши рівня показника при тривалостабільному стані пацієнтів (40,0 [25,0–47,0] %) ($p > 0,05$), хоча все ще й відрізнявся від показника групи контролю ($p < 0,05$). При цьому у тривалостабільну фазу ХОЗЛ рівень ІАТ статистично достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи ($p > 0,05$). Виявлені зміни рівня ІАТ вказують на те, що у хворих на ХОЗЛ у фазу інфекційного загострення виникають порушення тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, які нормалізуються досить повільно і не у всіх хворих досягають рівня контролю навіть через місяць після завершення фази загострення. Аналогічні дані описані й іншими науковцями [11].

Рівень АЧТЧ, що характеризує стан внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду, у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ був ідентичним показнику контрольної групи (табл. 1). Через місяць після загострення він майже не змінився, хоча й став навіть дещо нижчим порівняно з групою контролю. Як показав індивідуальний аналіз, рівень АЧТЧ на цьому етапі обстеження хворих був порушений у бік гіперкоагуляції у 4 осіб (30,7%), в той час як у 9 осіб (69,3%) — залишився у межах конт-

рольних значень. У групі з тривалостабільним станом хворих рівень АЧТЧ також не відрізнявся від показника контрольної групи (див. табл. 1).

Таким чином, порушення на рівні тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ є більш виразними у фазу інфекційного загострення патологіч-

Таблиця 1

Рівні показників коагуляційної ланки гемостазу

| Групи обстежених | Показники | | | |
|----------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| | АЧТЧ (с) | ПІ (%) | ПВ | МНВ |
| Основна група (n=13): | | | | |
| фаза загострення | 23,1 [22,0–27,5] | 103,0 [100,0–108,0]* | 0,97 [0,92–1,00]* | 0,96 [0,90–1,00]* |
| через 1 місяць після загострення | 21,8 [19,5–24,8]* | 108,0 [98,0–104,0]* | 0,93 [0,92–1,01]** | 0,92 [0,90–1,02]* |
| Порівняльна група (n=23) | 23,0 [19,1–26,0] | 102,0 [100,0–113,0]* | 0,98 [0,88–1,00]* | 0,97 [0,86–1,00]* |
| Контрольна група (n=10) | 25,3 [23,4–29,0] | 96,5 [96,0–98,0] | 1,03 [1,02–1,04] | 1,04 [1,03–1,06] |

Примітки: * — достовірність різниці показника ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; # — достовірність різниці показника ($p < 0,05$) між підгрупами основної групи хворих.

Щодо показників протромбінового комплексу (ПІ, ПВ, МНВ), які характеризують стан зовнішньої ланки коагуляційного каскаду, зміни їх рівнів вказували на порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ у бік гіперкоагуляції незалежно від фази патологічного процесу. Так, рівні ПІ і у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ, і через місяць після нього, і при тривалостабільному стані хворих були ідентичними ($p > 0,05$) та достовірно вищими від рівня показника контрольної групи ($p < 0,05$). Рівні ПВ у хворих на ХОЗЛ незалежно від фази патологічного процесу були статистично достовірно нижчими, ніж у групі контролю ($p < 0,05$), і не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Щодо рівня МНВ, котрий є одним з основних параметрів, що характеризує коагуляційну систему і є стандартом визначення ефективності згортальної системи крові, він, як і рівень ПВ, був достовірно нижчим у хворих на ХОЗЛ порівняно з показником у здорових осіб, причому незалежно від фази патологічного процесу ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Не виключено, що розвиток гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ може бути пов'язаний з посиленням системної запальної реакції, яка відобразилась підвищенням рівнів СРП як у фазу інфекційного загострення, так і у стабільну фазу (як через місяць після загострення, так і при тривалому стабільному стані).

ного процесу та зберігаються і у ранній період після нього. У коагуляційній ланці гемостазу порушення визначаються на рівні зовнішнього шляху згортання крові та розвиваються незалежно від фази патологічного процесу переважно у бік гіперкоагуляції. Все вищезазначене обумовлює необхідність подальшого вивчення гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ з метою їх ранньої діагностики та корекції задля попередження розвитку фатальних наслідків порушень гемостазу.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ порушення гемостазіологічних властивостей крові розвиваються переважно у сторону гіперкоагуляції на рівнях як тромбоцитарно-судинної, так і коагуляційної ланок гемостазу.

2. Порушення ІАТ в сторону гіперадгезії є більш виразним у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ та залишається на високому рівні і через місяць після загострення патологічного процесу. Таким чином, підвищення ІАТ у хворих на ХОЗЛ може бути маркером загострення патологічного процесу та/або раннього періоду після нього.

3. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ розвиваються переважно на рівні зовнішнього шляху згортання крові та не залежать від фази патологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

- Гаврисюк, В. К. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. — Киев, 1997. — 96 с.
- Гуменюк, Н. И. Влияние реоробилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневецкая // Український пульмонологічний журнал. — 2003. — № 3. — С. 38–40.
- Добрянський, Д. В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Д. В. Добрянський // Астма та алергія. — 2011. — № 1. — С. 28–31.
- Карпищенко, А. И. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [Текст] / А. И. Карпищенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — Т. 2 — 199 с.
- Ковальчук, Т. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Т. А. Ковальчук, М. А. Шохова // Український пульмонологічний журнал. — 2003. — № 2. — С. 204–208.
- Меренкова, Е. А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп [Текст] / Е. А. Меренкова, Н. Е. Моногарова // Український пульмонологічний журнал. — 2006. — № 1. — С. 39–43.
- Синяченко, О. В. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании [Текст] / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. — 2006. — № 3. — С. 54–57.

REFERENCES

- Gavrysiuk VK, Yachnik AI. *Khronicheskoye legochnoye serdtse* (Chronic pulmonary heart). Kiev, 1997;96 p.
- Gumenyuk NI, Lishnevskaya VYu. *Vliyaniye reosorbilakta na reologicheskiye svoystva krovi u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa i khronicheskim obstruktivnym bronkhitom* (The influence of reosorbilakt on rheological blood properties in patients with coronary artery disease and chronic obstructive bronchitis). *Ukr.Pulmonol.Zhurnal*. 2003;No 3:38–40.
- Dobryansky DV. *Gemoreologichni ta imunni porushennya ta yikh medykamentozna korektsiya fenspiridom u khvorykh na khronichne obstruktivne zakhvoryuvannya legen* (Hemoreological and immune disorders and their pharmacological correction with fenspirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Astma ta alergiya*. 2011;No 1:28–31.
- Karpishchenko AI. *Meditsynskiy laboratornyy tekhnologii. Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* (Medical laboratory technologies. Guidelines for clinical laboratory diagnostics). Moscow: GEOTAR-Media. 2013;2:199 p.
- Kovalchuk TA, Shokhova MA. *Effektivnost primeneniya antagonistov retseptorov angiotenzina II u patsiyentov s professionalnym bronkhitom i sopushtvuyushchey arterialnoy gipertenziyey* (The effectiveness of the angiotensin II receptor antagonist in patients with occupational bronchitis and concomitant hypertension). *Ukr.Pulmonol.Zhurnal*. 2003;No 2:204–208.
- Merenkova YeA, Monogarova NYe. *Sostoyaniye agregatsionnoy sposobnosti trombotsitov pri patologii legkikh u bolnykh razlichnykh nozologicheskikh grupp* (Platelets aggregation in patients with various pulmonary diseases). *Ukr.Pulmonol.Zhurnal*. 2006;No 1:39–43.
- Sinyachenko OV, Goldenberg YuM, Kostina VN. *Narusheniya svoystv krovi pri khronicheskoy bronkhite, gipertonicheskoy bolezni i ikh sochetanii* (Violations of properties of blood in chronic

8. Якушева, Э. В. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Э. В. Якушева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Т. В. Прокофьева // Успехи современного естествознания. — 2008. — № 5. — С. 160.
9. Bansal, R. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications [Text] / R. Bansal, H. L. Gupta, A. Goel [et al.] // JIACM. — 2002. — Vol. 3 (2). — P. 169–172.
10. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. — 2001. — Vol. 120. — P. 1226–1230.
11. Maclay, J. D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [Text] / J. D. Maclay, D. A. McAllister, S. Johnston [et al.] // Thorax. — 2011. — Vol. 66. — P. 769–774.
12. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [Text] / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105 (16). — P. 1890–1896.
8. Якушева Э. В. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких (Hemocoagulation changes in chronic obstructive pulmonary disease). *Usp ekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2008; No 5:160.
9. Bansal R, Gupta HL, Goel A, et al. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Implications. *JIACM*. 2002;3(2):169–172.
10. Cella G, Belloto F, Tona F. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:1226–1230.
11. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011;66:769–774.
12. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*. 2002;105(16):1890–1896.