

УДК 616-005.1-08:616.233-007.272:616-056.527

**Г.Я. Ступницька***Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

# Стан системи гемостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень, поєднаному з ожирінням

## АНОТАЦІЯ

Мета дослідження – визначити зміни загального коагуляційного потенціалу крові та стан тромбоцитарно-судинного гемостазу у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаному з абдомінальним ожирінням різного ступеня.

Матеріали і методи дослідження. Обстежені пацієнти з ХОЗЛ без ожиріння, та з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням I–III ступеня (всього 61 пацієнт), та 18 практично здорових осіб. Середній вік хворих –  $53,4 \pm 4,7$  року. Оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові, досліджували рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів, ранніх продуктів деградації фібриногену та стан тромбоцитарно-судинного гемостазу.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням, виявлено гіперкоагуляційні зміни, вираженість яких залежала від ступеня ожиріння. Встановлено підвищення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів та ранніх продуктів деградації фібриногену в плазмі крові. Зазначені зміни поглиблюються за наявності супутнього ожиріння залежно від його ступеня.

Висновки. Отримані результати дають підстави передбачити наявність синдрому хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання з тривалим збереженням гіперкоагуляції у пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням.

### Ключові слова:

*гемостаз, інгібітор активатора плазміногену-1, ожиріння, хронічне обструктивне захворювання легень.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є основною причиною погіршення якості життя, інвалідності та смертності в усьому світі. Поширеність ХОЗЛ підвищується в більшості країн світу паралельно із збільшенням кількості курців та постарінням населення. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що до 2020 р. ХОЗЛ буде п'ятим за поширеністю захворюванням у всьому світі і третім серед найпоширеніших причин смерті [6, 7].

Встановлено, що наслідком загострення ХОЗЛ може бути виникнення мікротромбозу легеневих судин, обумовленого активуванням тромбоцитів і гіперкоагуляцією крові [5]. Передбачається, що з порушеннями в системі гемостазу пов'язана частота розвитку пневмосклерозу і хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові при ХОЗЛ [1].

Відзначено також значну поширеність різних протромбогенних порушень згортальної і протизгортальної сис-

тем крові при ожирінні і метаболічному синдромі. При цьому порушення гемостазу виявлені за результатами таких скринінгових тестів, як визначення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ), міжнародного нормалізованого співвідношення і концентрації фібриногену в плазмі крові. Отримано дані про позитивну асоціацію вираженості окремих порушень гемостазу з антропометричними і біохімічними показниками вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому, а також параметрами ліпідного і вуглеводного обміну [4].

Водночас потребують подальшого вивчення порушення системи гемостазу за поєднання ХОЗЛ та абдомінального ожиріння.

Мета дослідження – визначити зміни загального коагуляційного потенціалу крові та вмісту інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1) в плазмі крові у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаному з абдомінальним ожирінням різного ступеня.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежено 19 пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (1-ша група), 18 – з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням I ступеня (2-га група), 12 – з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням II ступеня (3-тя група), 12 – з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням III ступеня (4-та група), та 18 практично здорових осіб (5-та група). Середній вік хворих –  $53,4 \pm 4,7$  року. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Всі пацієнти були інформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду.

Індекс маси тіла (ІМТ, BMI – body mass index) визначали за формулою:  $BMI = m/h^2$ , де  $m$  – маса тіла (кг),  $h$  – зріст (м). Оцінку маси тіла і ступеня ожиріння проводили за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла – ІМТ 19–24,9 кг/м<sup>2</sup>, надмірна маса тіла – ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня – ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, II ступеня – ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, III ступеня – ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>. Діагноз та стадію ХОЗЛ визначали згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

Оцінювали загальний коагуляційний потенціал крові за часом рекальфікації плазми (ЧРП), протромбіновим часом (ПЧ), тромбіновим часом (ТЧ) плазми крові, АПТЧ, рівнем фібриногену в плазмі крові, активністю антитромбіну III (АТ III), фактора XIII (Ф XIII). Крім цього, досліджували рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та ранніх продуктів деградації

фібриногену (РПДФ) у плазмі крові, проводили паракоагуляційні тести (етаноловий та протамінсульфатний) за допомогою наборів реактивів фірми «Danish Ltd.» (Львів) за методиками Н. Тица [3]. Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів (ВАТ) [2], а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) [10].

Вміст ІАП-1 в крові визначали з використанням наборів реагентів «РАІ-1» (Technoclone, Австрія) на імуноферментному аналізаторі «Униплан-М» (Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel 2010 (Microsoft) та Statistica® 6.0 (StatSoft Inc., США).

### Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл. 1), що у пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої патології відзначено тенденцію до вкорочення часових характеристик гемокоагуляції порівняно з показником в групі практично здорових осіб. Зокрема, ЧРП зменшувався на 8,7%, ПЧ – на 12,1%, ТЧ – на 10,9% ( $p > 0,05$ ). При цьому достовірним було тільки зменшення АПТЧ (на 13,3%;  $p < 0,05$ ). Концентрація фібриногену в крові була підвищеною на 28%. Дослідження активності АТ III та Ф XIII показали їхнє вірогідне зменшення на 10,95% ( $p < 0,05$ ) та 14,85% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Крім того, у хворих 2-ї групи

Таблиця 1  
Характеристика загального коагуляційного потенціалу плазми крові та вміст ІАП-1 в плазмі крові при ХОЗЛ, поєднаному з абдомінальним ожирінням різного ступеня ( $M \pm m$ )

Показник	Група обстежених				
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
ЧРП, с	88,73 $\pm$ 2,80	85,492,13 *	78,544,18 *	70,403,81 */**/****	97,27 $\pm$ 3,26
ПЧ, с	21,390,94	18,960,58 *	17,590,74 */**	15,840,69 */**/****	23,090,87
ТЧ, с	15,840,51	14,360,47 *	13,530,52 */**	11,270,41 */**/****	17,780,70
АПТЧ, с	31,921,15 *	29,761,06 *	25,461,29 */**	21,820,96 */**/****	36,80 $\pm$ 1,78
Рівень фібриногену в плазмі крові, г/л	5,290,21 *	5,400,17 *	6,080,27 *	6,750,36 */**/****	3,81 $\pm$ 0,29
АТ III, %	85,872,05 *	81,131,33 *	77,712,13 */**	68,540,91 */**/****/*****	96,45 $\pm$ 2,52
Ф XIII, %	84,41 $\pm$ 1,95 *	77,18 $\pm$ 1,43 *	73,56 $\pm$ 1,85 */**	65,29 $\pm$ 2,07 */**/****/*****	99,13 $\pm$ 3,04
ВАТ, %	47,992,82 *	54,812,15 *	60,233,46 */**	68,752,89 */**/****	40,202,23
ІСАТ, од.	4,110,16 *	4,980,28 *	6,350,77 */**	7,860,96 */**/****	3,210,25
ІАП-1, нг/мл	36,212,03 *	44,781,54 */**	56,212,87 */**/****	73,453,68 */**/****/*****	28,461,31

**Примітки.** Тут і в табл. 2: \* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 1-ї та 5-ї; 2-ї та 5-ї груп; 3-ї та 5-ї груп; 4-ї та 5-ї груп; \*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 2-ї та 1-ї; 3-ї та 1-ї; 4-ї та 1-ї груп; \*\*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 3-ї та 2-ї; 4-ї та 2-ї груп; \*\*\*\* – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) між показниками 3-ї та 4-ї груп.

встановлене підвищення ВАТ, ІСАТ та ІАП-1 (на 16,2%,  $p < 0,05$ ; на 21,4%,  $p < 0,01$ ; на 27,2%,  $p < 0,01$  відповідно).

У пацієнтів з ХОЗЛ, поєднаним з ожирінням, зазначені зміни були істотнішими. Відзначено достовірне зменшення ЧРП – на 12,1; 19,3 і 27,6%; ПЧ – на 17,9; 23,8 і 31,4%; ТЧ – на 19,2; 23,9 і 36,6%; АПТЧ – на 19,1; 30,8 і 40,7% за I, II, III ступеня ожиріння відповідно ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові (на 41,7; 59,6 і 77,2% відповідно в 2-й, 3-й та 4-й групах;  $p < 0,001$ ).

Встановлено також істотне збільшення ВАТ (на 36,3; 49,8 і 71% відповідно;  $p < 0,001$ ), ІСАТ (на 55,1; 97,8 і 144,9% відповідно;  $p < 0,001$ ) та вмісту ІАП-1 в плазмі крові (на 57,3; 97,5 і 158,1% відповідно;  $p < 0,001$ ) за одночасного зниження активності АТ III (на 15,9; 19,4 і 28,9% відповідно;  $p < 0,01$ ) і Ф XIII (на 22,1; 25,8 і 34,1% відповідно;  $p < 0,001$ ).

При цьому відмінності між досліджуваними показниками в 1-й та 4-й, 2-й та 4-й групах були вірогідними ( $p < 0,05$ ); в 1-й та 3-й – щодо всіх параметрів, крім ЧРП та концентрації фібриногену; в 1-й та 2-й, 2-й та 3-й групах – тільки щодо вмісту ІАП-1 в плазмі крові; в 3-й та 4-й групах – щодо активності АТ III та Ф XIII і вмісту ІАП-1.

У 36,8% хворих 1-ї групи, у 50% – 2-ї, у 66,6% – 3-ї та у 91,7% – 4-ї були позитивними результати паракоагуляційних (етаноловий та протамінсульфатний) тестів. Істотним було підвищення рівня РФМК та РПДФ у плазмі крові (в 1,75; 2,9; 4,1 і 5,5 рази відповідно в 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групах;  $p < 0,001$ ) з достовірними міжгруповими відмінностями (табл. 2).

Отже, поглиблення гемокоагуляційних розладів є одним із механізмів прогресування ХОЗЛ на тлі ожиріння. Відомо, що ІАП-1 у фізіологічних умовах є важливим чинником регуляції фібринолізу, який синтезується як ендотеліальними клітинами, так і мегакаріоцитами. Підвищений рівень ІАП-1 у хворих з ожирінням, на думку M. Michalska et al. [9], є не тільки наслідком вивільнення з тромбоцитів при мікротромбозі, але й результатом його продукції вісцеральною жировою тканиною. Висловлено думку стосовно того, що ІАП-1 бере участь у ремоделюванні тканини під час розвитку ожиріння [8]. Як медіатор запалення ІАП-1 може відігравати певну роль в патогенезі ХОЗЛ [11].

### Висновки

1. При ХОЗЛ зміни з боку гемокоагуляційної ланки гемостазу характеризуються вкороченням АПТЧ згор-

тання крові, зниженням активності АТ II і Ф XIII на тлі підвищення вмісту фібриногену та ІАП-1 в плазмі крові, а також ВАТ та ІСАТ.

2. За поєданого перебігу ХОЗЛ та ожиріння сукупність результатів усіх проведених гемостазіологічних тестів свідчить про наявність у пацієнтів гіперкоагуляції крові, яка виявлялась зростанням прокоагулянтної та зниженням протикоагулянтної активності.

3. Позитивні результати паракоагуляційних проб на тлі підвищення вмісту РФМК та РПДФ у плазмі крові дають підстави передбачити наявність хронічного ДВЗ-синдрому з тривалим збереженням гіперкоагуляції при ХОЗЛ. Зазначені зміни поглиблюються за наявності супутнього ожиріння залежно від його ступеня.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні особливостей стану системи гемостазу у пацієнтів із ХОЗЛ залежно від фенотипу супутнього метаболічного синдрому.

### Список літератури

1. Полунина О.С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О.С. Полунина, И.А. Михайлова, И.А. Кудрявцева // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – № 2. – С. 32–33.
2. Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П. Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // *Физиол. журнал*. – 1980. – Т. 26, № 2. – С. 282–283.
3. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
4. Шишкова В.Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением / В.Н. Шишкова, А.Ю. Ременик, Л.И. Зотова // *Кардиология*. – 2012. – Т. 52, № 2. – С. 59–64.
5. Ashitani J. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. Ashitani, H. Mukae, Y. Arimura, S. Matsukura // *Int. Medicine*. – 2002. – Vol. 41, № 3. – P. 181–185.
6. Calverley P.M. Chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley, P. Walker // *Lancet*. – Vol. 362. – P. 1053–1061.
7. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano [et al.] // *EurRespir J*. – 2006. – Vol. 28. – P. 523–532.

Таблиця 2

**Вміст РФМК і РПДФ в плазмі крові та результати паракоагуляційних тестів при ХОЗЛ, поєднаному з абдомінальним ожирінням різного ступеня ( $M \pm m$ )**

Показник	Група обстежених				
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
РФМК та РПДФ, мкг/л	4,87±0,32 *	8,220,43 */**	11,540,68 */**/***	15,401,15 */**/***/*	2,79±0,28
Етаноловий тест	7/19	9/18	8/12	11/12	0/18
Протамінсульфатний тест	7/19	9/18	8/12	11/12	0/18

8. Mertens I. Visceral fat as a determinant of fibrinolysis and hemostasis / I. Mertens, L.F. Van Gaal // *Semin. Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 48–55.
9. PAI-1 and 62-AP in patients with morbid obesity / M. Michalska, I. Iwan-Ziętek, W. Gnińska [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 801–807.
10. Taccola A. Su unmetodo di determinazione equantitativa della aggregabilità plasmatica spontanea / A. Taccola, G.B. Gotti, F. Baruffini, P.L. Gipolli // *Rass. Med. Sper.* – 1980. – Vol. 27, N 12. – P. 137–143.
11. Xu X. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes inflammatory process induced by cigarette smoke extraction or lipopolysaccharides in alveolar epithelial cells // X. Xu, H. Wang, Z. Wang, W. Xiao // *Exp. Lung Res.* – 2009. – Vol. 35, № 9. – P. 795–805.

### Состояние системы гемостаза при хроническом обструктивном заболевании легких с сопутствующим ожирением

А.Я. Ступницкая

**РЕЗЮМЕ.** Цель исследования – определить изменения общего коагуляционного потенциала крови и состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у пациентов с ХОЗЛ с сопутствующим абдоминальным ожирением разной степени.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы пациенты с ХОЗЛ без ожирения и с ХОЗЛ с сопутствующим ожирением I–III степени (всего 61 пациент) и 18 практически здоровых лиц. Средний возраст больных – 53,4±4,7 года. Оценивали общий коагуляционный потенциал крови, исследовали уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, ранних продуктов деградации фибриногена и состояние тромбоцитарного сосудистого гемостаза.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У пациентов с ХОЗЛ с сопутствующим ожирением, выявлено гиперкоагуляционные изменения, выраженность которых зависела от степени ожирения. Установлено повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и ранних продуктов деградации фибриногена в плазме крови. Указанные изменения усугубляются при наличии сопутствующего ожирения в зависимости от его степени.

**Выводы.** Полученные результаты дают основание предусмотреть наличие синдрома хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания с продолжительным сохранением гиперкоагуляции у пациентов с ХОЗЛ с сопутствующим ожирением.

**Ключевые слова:** гемостаз, ингибитор активатора плазминогена-1, ожирение, хронические обструктивные заболевания легких.

### Hemostatic system in chronic obstructive pulmonary disease with concomitant obesity

A.Y. Stupnytska

**SUMMARY.** The examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant obesity established the presence of hypercoagulable changes, the severity of which is depended on its degree. All this, along with the positive results of paracoagulation samples, increasing of soluble fibrin monomer complexes and early degradation products of fibrinogen in the blood, suggest the presence of chronic disseminated intravascular coagulation with prolonged retention of hypercoagulable in such pathology.

**Key words:** hemostasis, plasminogen activator inhibitor-1, obesity, chronic obstructive pulmonary disease.

**Адреса для листування:**

Ступницька Ганна Ярославівна  
Буковинський державний медичний університет,  
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2