

© Перцева Т. О., Конопкіна Л. І., Яковлева В. Г.
УДК: 616.24-007.272-036.1:616.155.2/5-005.3

СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

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

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

В статті представлені результати изучения тромбоцитарно-сосудистих і коагуляційних порушень у хворих на хронічну обструктивну захворювання легень (ХОЗЛ) в стабільну фазу патологічного процесу. Визначені параметри агрегаційної здатності тромбоцитів методом оптичної агрегатометрії при використанні в якості індукторів агрегації аденозиндифосфата (АДФ) і колагену. Для характеристики коагуляційного ланки гемостазу були оцінені показники основних маркерів коагулограми. Виявлено, що у хворих ХОЗЛ в стабільну фазу захворювання з важкою бронхообструкцією, приймають стандартну бронхорасширяючу терапію на фоні зниження агрегаційної здатності тромбоцитів виникають порушення коагуляційного ланки гемостазу в сторону гіперкоагуляції по зовнішньому шляху згортання крові. У хворих ХОЗЛ з важкою бронхообструкцією, терапія яких включала інгаляційні глюкокортикостероїди, показники агрегатометрії вказували на схильність до гіперагрегації порівняно з практично здоровими людьми. При цьому порушення коагуляційного ланки гемостазу виявлено не було. Отримані дані можуть бути основою для індивідуального підбору протизапальної терапії у хворих ХОЗЛ, яка може впливати на тромбоцитарно-сосудисті і коагуляційні показники гемостазу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, агрегація тромбоцитів, коагуляція.

На даний час загальновідомим є факт виникнення порушень гемостазу у хворих з хронічною бронхолегеневою патологією. Особливу категорію становлять хворі на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), у яких порушення гемореологічного статусу зустрічаються досить часто – у 35–52% випадків [5, 9, 16], при цьому відбуваються порушення як тромбоцитарно-судинної, так і коагуляційної ланок гемостазу.

Тромбоцитарно-судинні зміни у хворих на ХОЗЛ, найбільш імовірно, відбуваються у результаті розвитку запального процесу в легеневій тканині за рахунок підвищення продукції прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [4, 9, 14, 15, 17], що, зрештою, стимулює посилення адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та призводить до підвищення їх агрегаційних властивостей [22]. У фазу загострення ХОЗЛ ці порушення, з одного боку, зустрічаються досить часто – більш ніж у третини хворих, а, з іншого, – є досить виразними [17, 21]. Втім, і у стабільну фазу патологічного процесу може відбуватись посилення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Так, за даними Е. А. Меренкової та Н. Е. Моногарової вищезазначені порушення зустрічаються у 12,5% хворих [9], а за даними J. D. Macclay із співавторами – аж у 25% пацієнтів [21].

Привертає увагу той факт, що у деяких хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу можуть відбуватись і гіпокоагуляційні порушення. Так, вітчизняними авторами було показано, що майже у чверті пацієнтів агрегаційна здатність тромбоцитів є нижчою, ніж у практично здорових осіб [9]. Аналогічні результати були отримані і зарубіжними дослідниками які встановили, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання, при оцінці показників агрегатометрії для виконання якої у індукторів агрегації використовувались аденозиндифосфат (АДФ) та колаген, агрегаційні властивості тромбоцитів достовірно були нижчими порівняно з показниками практично здорових осіб [10].

Коагуляційні порушення у хворих на ХОЗЛ можуть бути обумовлені саме бронхіальною обструкцією, яка є основною патогенетичною ланкою захворювання та може призводити до артеріальної гіпоксії, у відповідь на яку виникає компенсаторна стимуляція еритропоезу та посилення викиду катехоламінів у кров. Гіпокаліємія і респіраторний ацидоз, котрі супроводжують цей процес, наряду із системними запальними реакціями сприяють активації факторів коагуляції, що, зрештою, призводить до дестабілізації коагуляційної ланки гемостазу [1, 2, 7, 13, 18].

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу відбуваються певні зміни плазмових показників (рівнів фібриногену, антитромбіну III, активності еуглобулінових фракцій крові тощо) у бік гіперкоагуляції на фоні нормальних показників антикоагуляційної ланки гемостазу [3, 5, 19, 20]. Так, у роботі Я. А. Дзюблика і співавторів було показано, що у хворих на ХОЗЛ старшої та літньої вікових категорій показник етанолового тесту, а також рівні розчинного фібрину і фібриногену були достовірно вищими порівняно з показниками практично здорових осіб [5].

Результати досліджень останніх років вказують на те, що існує певний зв'язок між ступенем порушення коагуляційної ланки гемостазу, з одного боку, та тяжкістю перебігу захворювання за функціональними показниками і напругою вуглекислого газу у крові, з іншого [20].

Зовсім мало робіт присвячено вивченню обох механізмів порушення гемостазу у їх поєднанні [5, 9], у зв'язку з чим нами була поставлена мета вивчити характер і особливості тромбоцитарно-судинної і коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

Матеріали та методи досліджень

Нами було обстежено 30 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання (середній вік – 62,7±6,4 роки; чоловіків було 27 (90,0%), жінок – 3 (10,0%)), які склали основну групу. Усі хворі були активними кур-

цями у минулому або на теперішній час, індекс «пачка/рік» склав $40,8 \pm 24,5$. Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [11].

Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

У дослідження не включались хворі з тяжкою серцево-судинною патологією в анамнезі та на момент обстеження, тяжкою серцевою недостатністю, тромбоемболіями в анамнезі, онкологічними захворюваннями в анамнезі або на момент обстеження, ожирінням.

У залежності від виразності вентиляційних порушень усі хворі були розподілені на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 16 осіб з нетяжкою бронхообструкцією, тобто з рівнем об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у пост-пробі більш як 50% належної величини (ОФВ₁ = $65,9 \pm 10,6\%$ належн.), чоловіків було 15 (93,8%), жінок – 1 (6,2%), середній вік склав $61,9 \pm 6,4$ рік; базисна терапія проводилась згідно із стадією захворювання (β_2 -адреноміметик тривалої дії та/або холінолітик тривалої дії та короткодійний β_2 -адреноміметик за потребою). До підгрупи 2 увійшло 14 хворих з тяжкою бронхообструкцією, тобто з рівнем ОФВ₁ у пост-пробі менш як 50% належної величини (ОФВ₁ = $40,8 \pm 7,2\%$ належн.), чоловіків було 12 (85,7%), жінок – 2 (14,3%), середній вік – $63,8 \pm 8,8$ роки; пацієнти отримували інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС) та β_2 -адреноміметик тривалої дії та/або холінолітик тривалої дії, а також короткодійний β_2 -адреноміметик за потребою.

До контрольної групи увійшло 10 практично здорових осіб, співставимих за віком та статтю (середній вік – $55,3 \pm 4,0$ років; чоловіків було 8 (80,0%), жінок – 2 (20,0%).

Виразність вентиляційних порушень оцінювалась за показником ОФВ₁ у відсотках належної величини та рівнем співвідношення ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) при виконанні комп'ютерної спірометрії вранці натще. Для проведення спірометрії використовувався апарат «Master Screen Body/Diff» («Jaeger», Німеччина). Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після проби із застосуванням короткодійного β_2 -адреноміметика (інгалювання 400 мкг сальбутамолу).

Для оцінки тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу була проведена оптична агрегатометрія, яка дозволяє визначити ступінь (у %), час (с) та швидкість (%/хв. за перші 30 с) агрегації тромбоцитів.

Збір венозної крові у пацієнтів проводився у закриті вакуумні системи з розчином цитрату натрію (3,8% розчин) за стандартною методикою. Для запобігання впливу преаналітичного етапу на результати дослідження пацієнти перебували у стані спокою не менше 30 хв. до забору крові. Вимірювання виконувалися протягом двох годин після забору зразків.

Агрегатометрія проводилась оптичним методом на агрегометрі AP 2110 («Солар», Білорусь) із застосуванням слабого індуктора агрегації (АДФ у концентрації 2,0 мкМ) та сильного індуктора агрегації (колаген у концентрації 2,0 мкМ), що дозволило оцінити загальну агрегаційну спроможність тромбоцитів. На вибір дози індуктора вплинула необхідність оцінити здатність тромбоцитів виділяти вміст гранул для участі у коагуляційному каскаді. Також була проведена комплексна оцінка агрегатограм з урахуванням усіх показників агрегатометрії.

Для оцінки коагуляційної ланки гемостазу визначались основні показники коагулограми: протромбінів індекс (ПІ), підвищення рівня якого вказує на порушення коагуляційних властивостей крові у бік гіперкоагуляції на рівні зовнішнього шляху згортання крові [4]; протромбінове відношення (ПВ), порушення якого також характеризує зовнішній шлях коагуляційного каскаду; міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), рівень якого є одним з основних параметрів, що характеризує стан коагуляційної системи і зовнішній шлях зсідання крові та є стандартом ефективності згортальної системи крові; активований частковий тромбoplastичний час (АЧТЧ), який характеризує стан внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду крові [4].

Зважаючи на те, що концентрація тромбоцитів може впливати на коагуляційні властивості крові, цей показник також визначався у всіх обстежених.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0 [8, 12]. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Комплексна оцінка агрегатограм з АДФ у якості індуктора агрегації виявила, що порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів спостерігалось в обох підгрупах хворих на ХОЗЛ. Проте, якщо у більшості хворих підгрупи 1 (14 (87,5%)) порушень агрегації не відбувалось, а у 2 (12,5%) хворих було виявлено зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів, то у більшості хворих підгрупи 2 (8 (57,1%)) була виявлена гіперагрегація, у 5 (35,7%) хворих – агрегація порушена не була, а у 1 (7,2%) хворого спостерігалась гіпоагрегація.

Щодо агрегатограм, для запису яких у якості індуктора агрегації використовувався колаген, у більшості хворих підгрупи 1 (11 (68,8%)) спостерігалась гіпоагрегація, у третини хворих (5 (31,2%)) показники були у межах норми. У підгрупі 2 лише 3 (21,4%) хворих не мали порушень агрегації, а у 11 (78,6%) осіб була виявлена гіперагрегація тромбоцитів.

Слід пам'ятати, що агрегатометрія з АДФ у якості індуктора агрегації дає можливість детально вивчити першу (зворотну) хвилю агрегації, коли виникають зміни форми тромбоцитів без реакції визволення, та другу (незворотну) хвилю агрегації, коли виникає вихід вмісту активних речовин з гранул тромбоцитів, а під впливом сильних індукторів, таких як колаген, агрегація клітин проходить з великою швидкістю, що дає змогу оцінити загальну спроможність тромбоцитів до агрегації [4]. Отже, хворі підгрупи 1 не мали порушень раннього етапу агрегації, але загальна агрегаційна здатність тромбоцитів була порушена в бік гіпоагрегації, імовірно, за рахунок пізніх етапів агрегаційного каскаду. Тоді як, хворі підгрупи 2 мали порушення на рівні усіх етапів агрегації тромбоцитів.

Рівні всіх показників агрегації тромбоцитів з обома індукторами агрегації між хворими основної та контрольної груп достовірно не відрізнялись, але у хворих підгрупи 2 зміни цих параметрів вказують на схильність тромбоцитів до підвищення здатності до агрегації, тоді як у хворих підгрупи 1, навпаки, свідчать про відсутність такої схильності (табл. 1).

Таблиця 1
Показники агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ (M±m)

Групи та підгрупи обстежених	Індуктори					
	АДФ			Колаген		
	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)
Основна група (n=30)	64,2±21,8	557,9±45,9	33,2±21,4	56,2±29,8	542,1±119,7	39,6±26,8
підгрупа 1 (n = 16)	52,5±14,1#	562,5±29,5	24,1±10,6	34,2±17,3*#	517,5±157,3	23,6±15,9*
підгрупа 2 (n = 14)	77,8±7,6#	552,6±60,3	43,6±26,0	81,6±18,6*#	570,5±41,9	58,0±25,3
Контрольна група (n = 10)	65,3±9,9	526,0±75,1	38,4±11,9	65,9±6,9	459,3±84,6	56,5±10,5

Примітки: * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою;
– достовірна різниця показника ($p < 0,05$) між підгрупами хворих.

Так, ступінь агрегації при АДФ-індукованій агрегатометрії у хворих підгрупи 1 був достовірно нижчим ($p < 0,05$), ніж у хворих підгрупи 2, хоча ступені агрегації в обох підгрупах достовірно не відрізнялись від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

При проведенні колаген-індукованої агрегатометрії було визначено, що ступінь агрегації у хворих підгрупи 1 був достовірно нижчим, ніж ступені агрегації у хворих підгрупи 2 та контрольної групи, тоді як у хворих підгрупи 2 він був достовірно вищим, ніж у хворих контрольної групи. Підвищення ступеня агрегації у підгрупі 2 свідчить про зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів, зменшення ж параметра у підгрупі 1 – про зниження властивостей тромбоцитів до агрегації. Зростання ступеня агрегації тромбоцитів при індукції цього процесу колагеном свідчить про посилення схильності клітин брати участь у «реакції визволення», а також про високий потенціал здатності до визволення специфічних речовин, що містяться в їх гранулах, в той час як зниження цього показника – про зворотній ефект [4].

Час агрегації тромбоцитів у підгрупі 1 достовірно не відрізнявся від показника підгрупи 2 та контрольної групи при використанні обох індукторів агрегації, що виключає порушення періоду від формування моношару тромбоцитів до початку активації тромбоцитарного каскаду з АДФ чи колагеном [6].

Швидкість агрегації за перші 30 с реєстрації агрегограм у підгрупі 1 достовірно не відрізнялась від показника у підгрупі 2 (при використанні у якості індуктора агрегації АДФ), а показники обох підгруп достовірно не відрізнялись від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

При індукції колагеном швидкість агрегації тромбоцитів у хворих підгрупи 1 була достовірно нижчою за показник контрольної групи, хоча й не відрізнялась від показника підгрупи 2 ($p > 0,05$), який в свою чергу також не відрізнялась від показника контрольної групи. Зниження цього параметра при зниженні темпів агрегації тромбоцитів віддзеркалює послаблення властивості клітин до агрегації [4].

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ з нетяжкою бронхіальною обструкцією відбувається виснаження тромбоцитарної секреції і зниження функціональної відповіді тромбоцитів.

Зазначені зміни відбувались на фоні гіперкоагуляційних порушень по зовнішньому шляху згортання крові у коагуляційній ланці гемостазу. Так, хоча рівні усіх показників коагуляційного гемостазу у основній групі достовірно не відрізнялись від рівнів показників у контрольній групі ($p > 0,05$), рівень ПІ у підгрупі 1 був достовірно вищим порівняно з рівнем показника контрольної групи ($p < 0,05$), хоча й достовірно не відрізнявся від рівня показника у підгрупі 2 (табл. 2).

Таблиця 2
Показники коагулограми у обстежених хворих на ХОЗЛ (M±m)

Групи та підгрупи обстежених	Показники			
	ПІ (%)	ПВ	МНВ	АЧТЧ (с)
Основна група (n=30)	107,3±12,4	0,94±0,14	0,94±0,16	21,8±4,3
підгрупа 1 (n=16)	113,7±7,4*	0,87±0,06*	0,86±0,07*	20,8±4,0
підгрупа 2 (n=14)	99,7±12,8	1,02±0,17	1,02±0,20	22,9±4,5
Контрольна група (n=10)	94,8±2,04	1,05±0,02	1,07±0,03	25,7±2,4

Примітка. * – достовірна різниця показника ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою.

Рівень ПВ у підгрупі 1 був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від рівня показника у підгрупі 2.

Щодо рівня МНВ, у підгрупі 1 він був також достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), та достовірно не відрізнявся від такого у підгрупі 2 ($p > 0,05$). Зниження рівнів ПВ та МНВ та підвищення рівня ПІ вказує на схильність до гіперкоагуляції у хворих підгрупи 1.

Рівні АЧТЧ ані в основній групі, ані у підгрупах хворих статистично достовірно не відрізнялись від рівня АЧТЧ у контрольній групі.

Низький рівень МНВ на фоні незміненого рівня АЧТЧ у підгрупі 1 вказує на порушення коагуляційної

ланки гемостазу по зовнішньому шляху згортання крові.

Рівні тромбоцитів у периферійній крові хворих на ХОЗЛ у основній групі ($248,1 \pm 47,3 \times 10^9/\text{л}$) і у підгрупах 1 та 2 ($257,3 \pm 44,4 \times 10^9/\text{л}$ та $220,9 \pm 38,9 \times 10^9/\text{л}$ відповідно) не відрізнялись від рівня показника у контрольній групі ($236,5 \pm 53,1 \times 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про уповільнення пізніх етапів формування тромбоцитарного тромбу у хворих підгрупи 1, що, ймовірно, пов'язано або із зниженням кількості гранул у тромбоцитах, або з порушенням тромбоцитарної секреції та проявом компенсаторної реакції гемостазу на зміни в бік гіперкоагуляції на рівні плазмової ланки гемостазу [10].

Тоді як, хворі підгрупи 2, які мали більш тяжкі порушеннями вентиляційної функції легень, ніж хворі підгрупи 1 ($p < 0,05$), та приймали ІГКС, достовірних змін коагуляційної ланки гемостазу у порівнянні з контрольною групою не мали, хоча у більшості хворих спостерігалась гіперагрегація тромбоцитів з обома індукторами.

Такі зміни, ймовірно, свідчать про нормалізацію коагуляційної ланки гемостазу на тлі прийому ІГКС за рахунок впливу лікарського засобу на виразність локальної запальної реакції у бронхо-легеневій системі, що призводить до зниження викиду прокоагуляційно активних речовин. Втім, терапія ІГКС, спрямована на покращення бронхіальної прохідності і зниження виразності хронічного запалення, безпосередньо не впливає на процеси пошкодження й репарації ендотелію, що підтверджується і літературними даними [10, 12].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу порушення згортальних властивостей крові можуть відбуватись як на рівні коагуляційної, так і на рівні тромбоцитарно-судинної ланок гемостазу.

2. Порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ відбувається по зовнішньому шляху згортання крові та супроводжується зниженням агрегаційних властивостей тромбоцитів.

3. Погіршення вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ асоціюється з посиленням агрегаційної активності тромбоцитів.

4. ІГКС, ймовірно, можуть впливати на коагуляційну ланку гемостазу, але здебільшого не впливають на тромбоцитарно-судинний гемостаз.

Література

1. Гаврисюк, В. К. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
2. Гуменюк, Н. И. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневская // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
3. Дзюблик, Я. А. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких [Текст] / Я. А. Дзюблик, Н. А. Морозова, Т. В. Яхница [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 4. – С. 58–61.
4. Дзяк, Г. В. Практичні навички з питань гемостазиології : навчально-методичний посібник [Текст]. – Дніпропетровськ, 2011. – 380 с.
5. 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.
6. Долгов, В. В. Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст]. – М. : Триада, 2005. – 227 с.
7. 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 // Укр. пульмонолог. журн. – 2003. – № 2. – С. 204–208.

8. 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.
9. Меренкова, Е. А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различных нозологических групп [Текст] / Е. А. Меренкова, Н. Е. Моногарова // Укр. пульмонолог. журн. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
10. Привалова, Е. В. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Н. А. Кузубова, Т. В. Вавилова, О. Н. Титова // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 59–63.
11. 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.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
13. 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.
14. Тодоріко, А. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці [Текст] / А. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. – 2010. – № 2. – С.107–112.
15. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
16. 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.
17. 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.
18. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.
19. Fogarty, A. W. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study [Text] / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5 (11). – P. 15014 (5).
20. Lekka, A. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Lekka [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.
21. Maclay J. D. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [Text] / J. D. Maclay [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 769–774.
22. Verma, S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [Text] / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890 – 1896.