

## Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГУЗ "Городской консультативно-диагностический центр № 1": 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, 10;

2 – ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова": 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47;

3 – НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 10

E.V.Privalova, T.V.Vavilova, N.A.Kuzubova

## Platelet dysfunction in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The aim of this study was to investigate morphological and functional characteristics of circulating thrombocytes in current smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with healthy smokers and nonsmokers. Automatic hematological analyzer Sysmex XT-2000i and aggregometer Chrono-log were used. Collagen and ADP (2 mkg and 10 mкM respectively) with the impedance method were used in the citrated whole blood to estimate thrombocyte activity. The study involved 93 persons: 51 smokers with COPD (median smoking history, 37 pack-years), 22 current smokers without bronchial obstruction (mean age, 54 yrs; median smoking history, 28 pack-years) and 20 nonsmokers (of the same age) not having respiratory pathology. All smokers demonstrated inhibited platelet aggregation as a result of long-term platelet stimulation in the extensive pulmonary vascular bed. In smokers with COPD, the dyspnea rating correlated with increased platelet number, thrombokrit ( $p < 0.05$ ), and the platelet aggregation; the correlation was also found between the lung function decline (FEV<sub>1</sub>) and ADP short Lag time. Monocytosis seen in smokers with stable COPD suggested monocyte contribution to the aggregation.

**Key words:** platelet aggregation, smoking, chronic obstructive pulmonary disease, monocytosis.

### Резюме

Целью исследования являлось изучение морфологических и функциональных характеристик циркулирующего пула тромбоцитов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием автоматического гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Япония) и импедансной агрегатометрии (агрегометр Chrono-log, США) с индукцией коллагеном (2 мкг) и аденозиндифосфатом (АДФ – 10 мкМ). В исследовании участвовали 93 пациента: 51 – курильщики с ХОБЛ (средний индекс курящего человека – 37 пачек / лет), 22 – курильщики без нарушения бронхиальной проходимости (средний индекс курящего человека – 28 пачек / лет) и 20 некурящих пациентов без бронхолегочной патологии, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами. У всех курильщиков отмечалась низкая агрегация тромбоцитов *in vitro*, связанная с истощением пула хранения на фоне постоянной стимуляции у больных с эндотелиальной дисфункцией в обширном сосудистом русле малого круга кровообращения. В группе курильщиков с ХОБЛ выявлена достоверная корреляция между степенью одышки, увеличением числа тромбоцитов, тромбокрита и агрегации тромбоцитов, а также между снижением показателей спирометрии (объема форсированного выдоха за 1-ю с) и укорочением времени сдвига кривой агрегации с АДФ. У курильщиков с ХОБЛ отмечен моноцитоз, который вне обострения заболевания свидетельствует не об активности воспалительного процесса, но о многокомпонентности причин активации тромбоцитов.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, моноцитоз.

Необратимые морфологические изменения в бронхолегочной системе при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводят к развитию инвалидизирующих осложнений – вторичной легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца (ХЛС). Ведущую роль в формировании ЛГ и ХЛС у больных ХОБЛ отводят ремоделированию сосудистого русла [1] с повреждением эндотелия, дисбалансом свертывающей и противосвертывающей системы крови, развитием микро- и макротромбообразования, замедлением кровотока и нарушением региональных вентиляционно-перфузионных соотношений. Существенную роль в этих процессах играют тромбоциты. События, происходящие в обширном сосудистом бассейне малого круга кровообращения и влияющие на состояние тромбоцитов, могут быть косвенно оценены путем изучения циркулирующего пула тромбоцитов венозной крови.

Развитие ХОБЛ тесно связано с курением. Во многих исследованиях показано увеличение активности тромбоцитов у курильщиков, в т. ч. при сердечнососудистой и легочной патологии [2]. Однако состояние тромбоцитов при ХОБЛ недостаточно освещено в литературе, а имеющиеся данные иногда носят противоречивый характер [3].

Структурная физиология тромбоцитов проявляется в закономерной связи между их функциональным состоянием и определенными морфологическими признаками [4]. В физиологических условиях детерминировано как число образуемых пластинок, так и их средний размер; оба параметра сохраняют тенденцию к постоянству. В условиях тромбоцитарного стресса эти характеристики изменяются. При этом число тромбоцитов в периферической крови и средний объем тромбоцитов, как правило, находятся в обратной зависимости [5].

Среди субстанций, которые способны активировать тромбоциты как *in vivo*, так и *in vitro*, наиболее значимы коллаген, локализованный в субэндотелиальных структурах, аденозиндифосфат (АДФ), высвобождающийся из поврежденных клеток, и тромбин, образующийся в участке повреждения в результате инициации каскада свертывания крови. Коллаген субэндотелия является субстратом для адгезии тромбоцитов. АДФ не проникает внутрь клетки и действует только через рецепторы мембраны [6]. Экзогенный АДФ выделяется, прежде всего, из поврежденных клеток эндотелия и эритроцитов; эндогенный АДФ выделяется из гранул хранения тромбоцитов и включается в положительную обратную связь процесса активации, индуцируемого при соединении с рецепторным аппаратом кровяных пластинок различных агрегирующих агентов в достаточных дозах [7]. АДФ и коллаген часто используются в лабораторной оценке состояния тромбоцитов, причем в широком диапазоне доз. Считается, что малые дозы позволяют с высокой точностью выявить гиперактивность тромбоцитов, в то время как большие – оценить способность кровяных пластинок к активации и исполнению своих функций.

Уникальную роль в процессе свертывания крови играют моноциты. Это единственные клетки, способные создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови. На поверхности моноцита может собираться полноценный протромбиназный комплекс [8]. Кроме того, через моноциты и тромбоциты осуществляется связь между воспалением и гемостатическими функциями, которая в полной мере присуща больным ХОБЛ и курильщикам.

Цель настоящего исследования – изучить морфологические и функциональные характеристики циркулирующего пула тромбоцитов и содержание моноцитов у курильщиков с ХОБЛ, сравнить их с показателями длительно курящих пациентов и некурящих пациентов без нарушений бронхиальной проходимости.

## Материалы и методы

В исследовании участвовали 93 пациента, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошел 51 человек – все мужчины в возрасте от 40 до 87 лет (средний возраст –  $62,05 \pm 1,15$  года), курящие и страдающие ХОБЛ. Индекс курения (ИК) у них составил 10–82 пачек / лет (в среднем –  $37,22 \pm 2,34$  пачки / лет). Степень тяжести ХОБЛ оценивалась в соответствии с классификацией GOLD [9]: у 5 пациентов (10 %) была легкая, у 17 (33 %) – среднетяжелая, у 22 (43 %) – тяжелая и у 7 (14 %) – крайне тяжелая степень ХОБЛ. Оценка данных спирометрии проводилась с использованием должных величин, разработанных Р.Ф.Клементом и Н.А.Зильбертом (1994). Исследование выполнялось в период ремиссии на фоне базисной терапии дозированных ингаляторами.

Вторую группу составили 22 пациента (17 мужчин и 5 женщин в возрасте от 33 до 76 лет, средний возраст –  $54,27 \pm 2,54$  года), курящие (ИК – от 10 до 60 пачек / лет; средний ИК –  $28,450 \pm 3,018$  пачки / лет), с нормальными показателями функции внешнего дыхания (ФВД), подтвержденными спирометрией и отрицательной бронхолитической пробой. У пациентов этой группы имелись симптомы хронического бронхита в стадии ремиссии, что характерно для курильщиков с большим стажем. Подавляющее большинство пациентов этой группы считали себя абсолютно здоровыми, и только тщательный сбор анамнеза позволил выявить бронхолегочную симптоматику.

В 3-ю группу (сравнения) вошли 20 человек, некурящих, без бронхолегочной и гематологической патологии, сопоставимых по возрасту и полу со 2-й группой.

В исследование не включались пациенты с коронарной патологией, острым нарушением мозгового кровообращения и острым инфарктом миокарда в анамнезе менее чем 2-летней давности или значительным нарушением ритма (по данным электрокардиографии), а также с другими заболеваниями, требующими назначения антиагрегантов и антикоагулянтов, туберкулезом легких, онкологическими заболеваниями.

Все обследованные больные наблюдались на базе ГКДЦ № 1 Санкт-Петербурга. Там же были выполнены лабораторные и функциональные исследования. Для оценки ФВД использовался спирометр *Pneumoscreen-2* (*Erich Jaeger*, Германия). Бронхолитическая проба выполнялась в соответствии со стандартными требованиями.

Анализ проб крови осуществлялся на гематологическом анализаторе *Sysmex XT-2000i* (*Sysmex*, Япония). Клетки крови оценивали с использованием кондуктометрического метода, основанного на измерении амплитуды электрического сигнала при прохождении клеткой измерительного канала анализатора. Исследовались число тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) как характеристика анизоцитоза, тромбоцит (PCT) и стандартные показатели периферической крови. Интерпретация полученных данных проводилась в соответствии с методическими рекомендациями Российской медицинской академии последипломного образования (Москва). Использовались следующие референтные интервалы (РИ): количество тромбоцитов –  $180-320 \times 10^9/л$ , MPV –  $7,4-10,4$  фл, PDW – 10–20 %; PCT – 0,15–0,40.

Исследование функциональной активности тромбоцитов проводилось на импедансном агрегометре *Chrono-log* (*Chrono-log*, США). В качестве индукторов использовали коллаген (2 мкг) и АДФ (10 мкМ). Выбор дозы индукторов был связан с необходимостью оценить способность кровяных пластинок выделять содержимое гранул и цитоплазмы для осуществления гемостатических и репаративных функций. После добавления индуктора оценивались следующие параметры агрегатограммы:

- 1) амплитуда – характеризует сопротивление при прохождении тока через образующиеся на электродах агрегаты тромбоцитов, общая характеристика агрегации;
- 2) наклон кривой – отражает интенсивность ответа тромбоцитов во времени на активацию индуктором;
- 3) время сдвига (время задержки) – время от формирования монослоя тромбоцитов на электроде до начала процесса агрегации после добавления индуктора;
- 4) площадь под кривой – интегральная характеристика функционального ответа тромбоцитов за 7 с после внесения индуктора.

Забор венозной крови у пациентов производился в закрытые вакуумные системы с этилендиаминтетрауксусной кислотой (гематологические исследования) или 3,8%-ным раствором цитрата натрия (агрегация тромбоцитов) по стандартной методике в максимально шадящем режиме для предотвращения влияния преаналитического этапа на результаты исследования. Измерения выполнялись в течение 2 ч после сбора образцов.

Результаты оценивались с использованием пакета программ *Statistica 6.0* для *Windows* по критериям Манна–Уитни и коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

При анализе клинических проявлений у больных 1-й группы продуктивный кашель отмечен пациентами в 88 % случаев, сухой – в 12 % случаев. Выраженность одышки, ведущего и наиболее тяжелого клинического симптома, отличающего пациентов с ХОБЛ от всех остальных курильщиков, оценивалась по шкале *Medical Research Council Dyspnoea Scale* (табл. 1). Среди курильщиков с ХОБЛ преобладали пациенты с тяжелой и крайне тяжелой степенью одышки; которая коррелировала с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>;  $p < 0,005$ ).

В 1-й группе значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило в среднем  $80,6 \pm 2,6$  %<sub>долж.</sub>, индекса Тиффно –  $48,6 \pm 1,8$  %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> –  $49,1 \pm 2,5$  %<sub>долж.</sub>, а у пациентов 2-й группы –  $99,4 \pm 2,8$ ;  $76,8 \pm 1,2$  и  $92,3 \pm 3,4$  %<sub>долж.</sub> соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении с 1-й группой по всем 3 показателям).

Достоверного различия между обследованными группами по лейкоцитарным показателям периферической крови не отмечалось, вероятно, в связи

с тем, что курильщики с ХОБЛ были обследованы в период стабильного течения заболевания. Незначительный лейкоцитоз встречался как у курильщиков, так и у некурящих пациентов. Достоверная корреляция между степенью одышки, показателями спирометрии, тяжестью ХОБЛ и лейкоцитарными или лимфоцитарными показателями также не была получена.

Уровень моноцитов у больных ХОБЛ был достоверно выше, чем у некурящих пациентов без бронхолегочной патологии ( $p < 0,01$ ), а доля больных с числом моноцитов, превышающим РИ, в 1-й и 2-й группах составила  $\sim 1/2$ , т. е. на 20 % больше, чем в группе сравнения (табл. 2).

При анализе тромбоцитарных показателей в группе курильщиков с ХОБЛ обнаружено, что у 29 % из них число тромбоцитов находилось за пределами РИ, превышая (15 %) или не достигая его (14 %). Была выявлена достоверная положительная корреляция между степенью одышки, количеством тромбоцитов крови и тромботокритом ( $p < 0,05$ ). Анизцитоз тромбоцитов выявлен не был, однако более чем у  $1/2$  курильщиков с ХОБЛ (53 %) MPV был выше референтных значений, что сопровождалось сдвигом гистограммы распределения тромбоцитов вправо.

По числу тромбоцитов, MPV и PDW распределения тромбоцитов по объему обследованные группы не различались (табл. 3).

Агрегация тромбоцитов, индуцированная выбранными дозами индукторов, у курильщиков в целом (1-я и 2-я группы) оказалась низкой по сравнению с некурящими (табл. 4). Для курильщиков обеих групп было характерно увеличение интервала времени от формирования монослоя тромбоцитов до начала активации с АДФ. При использовании в качестве индуктора коллагена отмечалось снижение агрегации, однако период от формирования монослоя тромбоцитов до начала активации с коллагеном не увеличивался и не отличался достоверно от 3-й группы. Вероятно, время сдвига (время задержки) является эквивалентом усиления агрегации на фоне изначального истощения тромбоцитарной секреции и снижения функционального ответа тромбоцитов [4].

В то же время в 1-й группе были выявлены отличия в активности тромбоцитов *in vitro* в соответствии с тяжестью течения заболевания. Так, повышение степени одышки по шкале MRC сопровождалось снижением ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,005$ ) и изменением тромбоцитарных показателей: увеличением коли-

**Таблица 1**  
**Оценка степени одышки и степени тяжести заболевания у пациентов с ХОБЛ по шкале *Medical Research Council Dyspnoea Scale* [10]**

Степень одышки	Степень тяжести ХОБЛ	Симптомы	Количество больных, n = 51
0		Одышка при интенсивной физической нагрузке	3
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение	6
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе, заставляет делать остановки	7
3	Тяжелая	Одышка при ходьбе на расстояние до 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	17
4	Очень тяжелая	Одышка при одевании и раздевании	18

**Таблица 2**  
**Число моноцитов периферической крови, абсолютное и в сравнении с РИ**

Показатель	1-я группа, n = 51	2-я группа, n = 22	3-я группа, n = 20
Среднее число моноцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0,687 $\pm$ 0,020*	0,645 $\pm$ 0,040	0,573 $\pm$ 0,580
Пациенты с числом моноцитов, превышающим РИ, %	47	54	30

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению с некурящими без бронхолегочной патологии.

чества тромбоцитов ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) и тромбокрит ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ), увеличением амплитуды ответа, наклона кривой агрегации и площади под кривой при индукции АДФ ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$  во всех случаях), сокращением времени сдвига при использовании обоих индукторов (АДФ –  $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ; коллаген –  $r = -0,36$ ;  $p < 0,01$ ), увеличением площади под кривой при индукции коллагеном ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Была отмечена достоверная корреляция между снижением ОФВ<sub>1</sub> и уменьшением времени сдвига с АДФ ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ).

Степень тяжести ХОБЛ является более объективным показателем, чем одышка. Нарастание тяжести ХОБЛ также сопровождалось изменением ряда показателей агрегации: наклона кривой агрегации с коллагеном ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ), времени сдвига с АДФ ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,005$ ), площади под кривой агрегации с АДФ ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Система свертывания крови – многокомпонентный комплекс. Он не только обеспечивает формирование направленного тромбообразования и поддержа-

ние жидкого состояния крови, но и участвует в репаративных процессах в местах сосудистых и тканевых повреждений. Нарушение эндотелия сосудов легких при ХОБЛ активирует гемостатические реакции, которые направлены не на остановку кровотечения, а на репарацию поврежденного эндотелия. Процесс репарации имеет двойной характер: происходит восстановление полноценной эндотелиальной выстилки и фибрирование с ремоделированием сосудистого русла. В их осуществлении большое значение имеют тромбоциты. В процессе развития ответной реакции на повреждение сосудистой стенки эндотелий и тромбоциты высвобождают факторы роста, аттрактанты, цитокины, хемотаксические вещества для фагоцитов, иммуномодуляторы, обеспечивая комплексный ответ на повреждение [8]. Тромбоциты могут непосредственно влиять на хронический воспалительный процесс, приводя к пролиферации гладкомышечных клеток и миофибробластов, ангиогенезу и фиброзу [11].

Тромбоциты периферической крови являются гетерогенной популяцией в силу своей плотности, размера и функциональной активности. Плотность отражает содержание гранул гликогена и органелл и коррелирует с размером тромбоцитов. Тромбоциты большого объема характеризуются большей плотностью и большей агрегационной и секреторной активностью [4]. Повышение MPV является быстрым адаптивным механизмом увеличения тромбоцитарной массы в условиях патологии. Более поздней реакцией считается увеличение тромбоцитарной массы за счет повышения числа кровяных пластинок. Неотъемлемым компонентом активации тромбоцитов и образования первичной тромбоцитарной пробки является повреждение сосудистой стенки, под которым понимается не только механический

**Таблица 3**  
**Результаты оценки тромбоцитарных показателей**

Тромбоцитарные показатели	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 20)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	238,80 $\pm$ 12,00 (531–54)	241,45 $\pm$ 12,61 (353–160)	260,85 $\pm$ 24,11 (620–120)
MPV, фл	10,64 $\pm$ 0,14 (12,5–8,8)	10,25 $\pm$ 0,13 (11,2–9,1)	12,230 $\pm$ 1,403 (37,70–9,40)
PDW, %	13,60 $\pm$ 0,34 (19,8–10,1)	12,43 $\pm$ 0,29 (15,8–10,3)	13,67 $\pm$ 0,64 (20,30–10,70)
Тромбокрит	0,250 $\pm$ 0,011 (0,52–0,07)	0,250 $\pm$ 0,011 (0,35–0,17)	0,270 $\pm$ 0,022 (0,63–0,18)

**Таблица 4**  
**Показатели индуцированной агрегации в пробах цельной крови**

Показатель агрегации	1-я группа (n = 51)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 20)
<b>Индукция АДФ</b>			
Амплитуда, ом	14,880 $\pm$ 0,553** (26,0–3,0)	14,270 $\pm$ 0,706** (19,0–5,0)	19,45 $\pm$ 0,70 (26,0–13,0)
Наклон кривой, ом/с	9,210 $\pm$ 0,534** (22,0–2,0)	8,40 $\pm$ 0,57** (13,0–4,0)	14,10 $\pm$ 0,76 (23,0–9,0)
Время сдвига, с	30,170 $\pm$ 2,080** (82,0–7,0)	30,50 $\pm$ 2,29** (66,0–19,0)	17,650 $\pm$ 1,060 (30,0–10,0)
Площадь под кривой	60,820 $\pm$ 2,664** (122,5–8,2)	57,360 $\pm$ 3,107** (77,8–21,9)	86,395 $\pm$ 3,680 (120,0–52,3)
<b>Индукция коллагеном</b>			
Амплитуда, ом	19,880 $\pm$ 0,596** (30,0–12,0)	20,000 $\pm$ 0,693* (28,0–15,0)	23,15 $\pm$ 0,70 (30,0–19,0)
Наклон кривой, ом/с	9,520 $\pm$ 0,570** (25,0–4,0)	9,220 $\pm$ 0,466** (13,0–6,0)	13,70 $\pm$ 0,68 (20,0–10,0)
Время сдвига, с	51,470 $\pm$ 2,192 (98,0–6,0)	49,130 $\pm$ 3,081 (84,0–5,0)	47,30 $\pm$ 3,16 (75,0–16,0)
Площадь под кривой	69,650 $\pm$ 2,522** (112,2–31,7)	70,136 $\pm$ 2,980* (102,7–46,5)	86,14 $\pm$ 3,47 (116–61,6)

Примечание: \* –  $p < 0,005$ ; \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с некурящими.



процесс, но и изменение функционального состояния эндотелия при разных заболеваниях [12].

У больных с ХОБЛ роль тромбоцитов изучена значительно меньше, чем такие же процессы при сердечнососудистой патологии или бронхиальной астме [13]. Тем не менее тромбоцитарная гиперактивность была показана в исследованиях *ex vivo* и подтверждена чувствительностью к разным агонистам и повышением в плазме маркеров активации тромбоцитов –  $\beta$ -тромбобулина и растворимого Р-селектина [14, 15]. Изучалась также гиперпродукция тромбоксана А2 и положительная реакция на подавление его синтеза у больных с ХОБЛ [16].

Полученные данные свидетельствуют о снижении функционального ответа тромбоцитов на сильные стимулы у длительно курящих пациентов. Это касается как больных ХОБЛ, так и пациентов без обструкции. Характерные кривые представлены на рис. 1 и 2. В ряде случаев агрегация настолько низкая, что, не имея представления о больном, можно предположить прием антиагрегантов или тромбоцитопатию при отсутствии в реальности того и другого (*min* амплитуда с АДФ – 3 ом, с коллагеном – 12 ом). Кроме того, у курильщиков был удлинен период времени от момента формирования монослоя тромбоцитов до начала агрегации после добавления индуктора, характеризующий запуск систем активации тромбоцита. Полученные результаты, вероятно, отражают истощение пула хранения тромбоцитов в процессе их циркуляции по поврежденному капиллярному руслу малого круга кровообращения, что определяется при исследовании венозной крови *in vitro*. Напряженность тромбоцитарного звена гемостаза подтверждается и повышением среднего объема тромбоцитов у значительного процента курильщиков, что является более ранней компенсаторной реакцией в условиях тромбоцитарного стресса. Корреляция степени одышки с числом тромбоцитов и тромбоцитокритом у курильщиков с ХОБЛ отражает развитие поздних компенсаторных реакций в процессе прогрессирования заболевания. В целом создается впечатление о "вялом" тромбоцитарном ответе на большую дозу индукторов вследствие истощения пула хранения тромбоцитов. Похожие изме-

нения описаны в литературе как синдром "серых" тромбоцитов [8]. Такие тромбоциты слабо отвечают даже на сверхсильную индукцию. Учитывая роль тромбоцита в репарации эндотелия, можно предположить, что такие тромбоциты с низкой способностью ответа на индукцию будут слабо участвовать в процессе репарации поврежденной стенки капилляров, приводя к неуклонному нарастанию эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ.

Нами, однако, отмечено, что по мере утяжеления течения ХОБЛ индуцированная агрегация все же нарастает. Скорость ответа тромбоцита на индукцию АДФ увеличивается соразмерно снижению ОФВ<sub>1</sub>. С прогрессированием ХОБЛ поражение капиллярного русла становится все более массивным, способствуя выбросу в кровь прокоагулянтов и проагрегантов, истощая и опустошая тромбоциты, что приводит к неадекватной репарации эндотелия, повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны. Возможно, тромбоцитарная дисфункция у курильщиков играет роль в формировании буллезной и панацинарной эмфиземы при тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ.

Сведения о достоверном повышении числа моноцитов в периферической крови у больных с ХОБЛ, по сравнению с некурящими пациентами без бронхолегочной патологии, дополняют концепцию участия системы гемостаза в патогенетических механизмах развития и прогрессирования данного заболевания. Роль моноцитов в процессе свертывания крови в настоящее время активно изучается. Моноциты – это единственные клетки, способные создавать на своей поверхности условия для сборки и успешного функционирования всех ферментативных комплексов системы свертывания крови. Эффективность синтеза тромбина на их поверхности сопоставима с эффективностью синтеза тромбина на поверхности активированных тромбоцитов. Помимо катализа гуморальных реакций, моноциты обладают проагрегантной активностью [8]. Полученные данные о более высоком числе моноцитов в периферической крови пациентов с ХОБЛ вне обострения свидетельствуют не столько об активности воспалительного процесса, сколько об активации моноцитов как участников тромбоцитарного

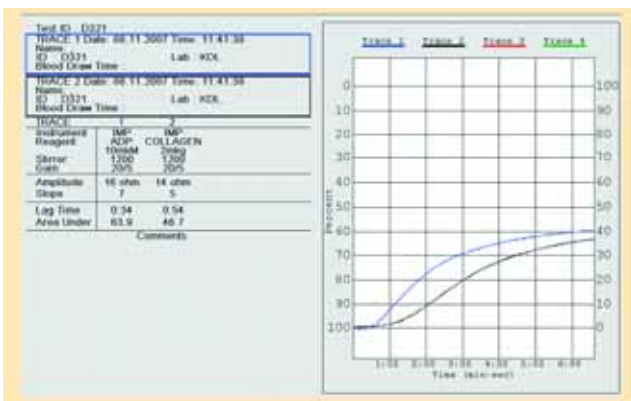


Рис. 1. Кривая агрегации тромбоцитов у длительно курящего пациента (ИК > 10 пачек / лет) с ХОБЛ  
Примечание к рис. 1, 2: — индукция АДФ; — индукция коллагеном.

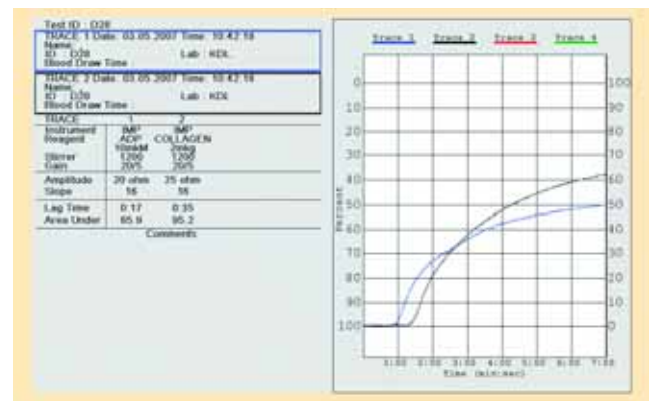


Рис. 2. Кривая агрегации у некурящего пациента без бронхолегочной патологии

и коагуляционного гемостаза. Необходимо учесть также, что мононуклеары (моноциты периферической крови и мигрировавшие в ткани макрофаги) выполняют в организме функции "мусорщиков", участвуя в удалении не только микроорганизмов, но и апоптических клеток, отработавших эритроцитов, тромбоцитов, циркулирующих иммунных комплексов. Мононуклеарные фагоциты играют ведущую роль в антибактериальном иммунитете [17]. Такая двойственная функция моноцитов и востребованность их *in situ* с последующим увеличением в периферической крови может свидетельствовать об их участии в механизмах активации свертывающей системы у больных ХОБЛ и объяснять прогрессивное повышение агрегации тромбоцитов при утяжелении заболевания на фоне общей тенденции к снижению функционального ответа на сильные стимулы.

## Заключение

1. Курение способствует снижению функционального ответа тромбоцитов на сильные индукторы как у больных ХОБЛ, так и у лиц без бронхиальной обструкции.
2. Повышение тяжести ХОБЛ сопровождается увеличением числа тромбоцитов в периферической крови и тромбокритом.
3. Нарастание тяжести ХОБЛ у курильщиков сопровождается усилением агрегации тромбоцитов.
4. Наиболее чувствительным показателем агрегации при оценке результатов импедансной агрегатометрии является время сдвига при индукции АДФ, сокращение которого коррелирует со снижением ОФВ<sub>1</sub>.
5. Моноцитоз в периферической крови у пациентов с ХОБЛ отражает участие моноцитов в процессах агрегации и активации тромбоцитов.

## Литература

1. *Игнатьев В.А., Кокосов А.Н.* Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; 2006.
2. *MacCallum P.K.* Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 34–43.
3. *Бурдули Н.М., Аксенова И.З.* Нарушения агрегации тромбоцитов у больных с хронической обструктивной болезнью легких и роль лазеротерапии в их коррекции. *Клин. мед.* 2004; 82 (8): 34–37.

4. *Шитникова А.С.* Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; 2000.
5. *Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В.* Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови. М.: Изд-во РМАПО; 2007.
6. *Gachet C., Hechler B., Leon C. et al.* Activation of ADP receptors and platelet function. *Thromb and Haemost.* 1997; 78 (1): 271–275.
7. *Daniel J.L., Dangelmaier C., Jin J. et al.* Molecular basis for ADP-induced platelet activation: I. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (4): 2024–2029.
8. *Долгов В.В., Свиринов П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; 2005.
9. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера; 2007.
10. *Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al.* Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54 (7): 581–586.
11. *Tutluoglu B., Gurel C.B., Ozdas S.B. et al.* Platelet function and fibrinolytic activity in patients with bronchial asthma. *Clin. Appl. Thromb Haemost.* 2005; 11: 77–81.
12. *Зайнуллина М.С., Нуаури Д.А., Мозговая Е.В.* Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике: Учеб. пособие / Под ред. Э.К.Айламазяна, Н.Н.Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ; 1999.
13. *Pitchford S.C.* Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *Brit. J. of Pharmacology* 2007; 152: 987–1002.
14. *Cordova C., Musca A., Violi F. et al.* Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66: 9–12.
15. *Ferroni P., Basili S., Martini F. et al.* Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Investig. Med.* 2000; 48: 21–27.
16. *Davi G., Basili S., Vieri M. et al.* Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1794–1799.
17. *Чучалин А.Г.* (ред.). Респираторная медицина: Руководство. М.; 2007.

### Информация об авторах

*Привалова Елена Владимировна* – врач-пульмонолог ГКДЦ № 1; тел.: (812) 296-34-07; e-mail: doc.priv.2@rambler.ru  
*Вавилова Татьяна Владимировна* – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии СПбГМА им. И.И.Мечникова, зав. курсом клинической лабораторной диагностики; тел.: (812) 786-26-54; e-mail: vtv.lab@rambler.ru  
*Кузубова Наталья Анатольевна* – к. м. н., зав. лабораторией хронической обструктивной патологией легких НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-17-69

Поступила 19.06.09  
 © Коллектив авторов, 2010  
 УДК 616.155.2-008-02:613.84