

Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением

А.Г.Чучалин¹, И.Я.Цеймах², А.П.Момот^{2,3}, А.Н.Мамаев^{3,4}, И.А.Карбышев⁵, Г.И.Костюченко⁴

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая 32, корп. 4;

2 – ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России: 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 75;

3 – Алтайский филиал ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

4 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница": 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

5 – Краевое ГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края": 656038, Барнаул, Комсомольский пр-т, 75а

Резюме

Целью исследования явился анализ влияния хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ожирения на показатели системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В когортное исследование были включены больные ($n = 65$) с клиническими признаками инфекционного обострения ХОБЛ, имевшие 2–3 положительных критерия по *Anthonisen* (1987). Исследуемые пациенты были разделены на подгруппы: больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($n = 53$) и без ХСН ($n = 12$); с сопутствующим ожирением ($n = 20$) и без такового ($n = 25$). Определялись показатели системного воспаления и активации гемостатических реакций. У больных с обострением ХОБЛ во всех подгруппах наблюдалось повышение показателей С-реактивного белка, интерлейкина-6, плазменного содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда, гомоцистеина, тромбин-антитромбинового комплекса, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа на фоне увеличения плазменного содержания ингибитора внешнего пути свертывания. Эти провоспалительные и гиперкоагуляционные сдвиги не зависели от наличия ХСН и ожирения. Увеличение показателя фактора некроза опухоли- α наблюдалось только у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, факторы тромбогенного риска, хроническая сердечная недостаточность, ожирение.

Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity

A.G.Chuchalin¹, I.Ya.Tseymakh², A.P.Momot^{2,3}, A.N.Mamaev^{3,4}, I.A.Karbyshv⁵, G.I.Kostyuchenko⁴

1 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia;

2 – State Institution "Altay State Medical University", Healthcare Ministry, Russia: 75, Zmeinogorskiy trakt, Barnaul, 656045, Russia;

3 – Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia: 1, Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russia;

4 – State Institution "Territorial Clinical Hospital": 1, Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russia;

5 – Territorial State Institution "Diagnostic Center of Altay Territory": 75a, Komsomol'skiy prospekt, Barnaul, 656038, Russia

Summary

The aim. The objective of this study was to analyze effects of chronic heart failure (CHF) and obesity on systemic inflammatory and hemostatic response in patients with acute infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** This cohort study involved 65 patients with infective acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) meeting 2 or 3 Anthonisen's criteria. Patients with ($n = 53$) or without ($n = 12$) co-morbid CHF and with ($n = 20$) or without ($n = 25$) co-morbid obesity were analyzed separately. Markers of systemic inflammation and hemostatic activation were measured. **Results.** Increased serum concentrations of C-reactive protein, IL-6, endothelin-1, von Willebrand factor, homocysteine, thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor type 1 were found in AECOPD patients of all subgroups; serum level of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) was also increased. These proinflammatory and hypercoagulatory shifts were not related to CHF and obesity. Increased TNF- α level in blood was found only in CHF patients.

Key words: acute exacerbation of COPD, thrombosis risk factors, chronic heart failure, obesity.

В настоящее время отмечается высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у лиц старше 40 лет [1–3]. Летальность больных ХОБЛ достигает 28 % в популяции пациен-

тов в возрасте 65 лет и старше. У больных с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается возрастание уровня смертности от заболеваний системы кровообращения, что позволяет предполагать важную роль

острых сердечно-сосудистых событий в патогенезе фатальных обострений ХОБЛ [1, 4–6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) играет прогностическую роль как фактор риска летальности у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ. В ряде исследований достаточное внимание уделяется высокой частоте тромбоэмболии легочной артерии среди причин летальности больных ХОБЛ, достигающей 29 % [7, 8]. Ожирение является достаточно распространенным сопутствующим заболеванием у больных ХОБЛ, ассоциирующимся с гиперлептеинемией и системными провоспалительными эффектами. Известны данные о повышении риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом [1, 2, 9].

В основе патогенеза ряда сердечно-сосудистых осложнений при обострении ХОБЛ лежат механизмы тромбообразования. Известно, что при повреждении эндотелия и тканевых структур в очагах инфекционного воспаления происходит экспрессия тканевого фактора и активация внешнего пути свертывания, развивается дисбаланс между активаторами и ингибиторами фибринолиза [10, 11]. В результате преобладания реакций фибриногенеза может происходить отложение фибрина в поврежденной сосудистой стенке со снижением ее эластических свойств или в присутствии липопротеидов низкой плотности — депонирование фибрина в атеросклеротической бляшке. В ряде исследований показана роль С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) не только в регуляции воспалительного процесса, ассоциированного с ХОБЛ, но и в механизмах ХСН.

В когортном клиническом исследовании была выявлена взаимосвязь между содержанием в крови TNF- α и удлинением комплекса QRS, ассоциированным с десинхронизацией миокарда и повышением риска трепетания предсердий [12, 13].

Изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с обострением ХОБЛ, и формирования атеротромбозов, венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с сопутствующими ХСН и ожирением позволит определить пути профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Целью исследования явилась оценка влияния ХСН и ожирения на системные воспалительные и гемостатические реакции у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

В когортное исследование были включены больные ($n = 65$) с клиническими признаками инфекционно-обострения ХОБЛ до проведения терапии, имевшие 2–3 положительных критерия по *Anthonisen* (1987) [2]. Критериями исключения явилось наличие онкологических заболеваний, синдрома обструктивного апноэ сна с клиническими проявлениями, острого периода инфаркта миокарда и прогрессирующей стенокардии, венозных тромбозов и легочной

тромбоэмболии, а также длительного приема пероральных и парентеральных антикоагулянтов в анамнезе и на момент начала исследования, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, пневмонии и других острых инфекционных заболеваний.

Из анализа агрегационной функции тромбоцитов были исключены 18 (27,7 %) пациентов с сопутствующими заболеваниями — ишемической болезнью сердца (ИБС), аритмией, атеросклерозом сосудов нижних конечностей, получавших в связи с этим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Для оценки влияния на системные воспалительные и гемостатические реакции сопутствующей ХСН была сформирована 1-я группа ($n = 65$), которую составили больные с обострением ХОБЛ, из них пациенты без ХСН ($n = 12$) составили подгруппу 1.1, а пациенты с ХСН ($n = 53$) — подгруппу 1.2 (табл. 1). Диагностика ХСН осуществлялась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности (3-й пересмотр, 2009) [14]. Заболеваниями, обусловившими ХСН в подгруппе 1.2, явились: у 38 (71,7 %) больных — хроническое легочное сердце, у 10 (18,9 %) — ИБС, у 8 (15,1 %) — аритмии. Преобладающими нарушениями ритма сердца были пароксизмальные формы фибрилляции и трепетания предсердий, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. У 49 (92,5 %) пациентов подгруппы 1.2 ХСН развилась на фоне гипертонической болезни. Средний возраст больных подгруппы 1.1 был несколько меньше, чем в подгруппе 1.2 ($52,5 \pm 3,0$ и $63,5 \pm 1,1$ года соответственно; $p < 0,01$), что обусловлено отбором в подгруппу 1.2 пациентов с ХСН, осложняющей течение болезней системы кровообращения в более старшем возрасте. Индекс массы тела (ИМТ) в подгруппе 1.1 был $25,7 \pm 1,7$ кг / м², в подгруппе 1.2 — $28,2 \pm 1,0$ кг / м² ($p > 0,1$).

Между подгруппами 1.1 и 1.2 не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения. Индекс курения (ИК) был сопоставим в подгруппах 1.1 и 1.2, составив $38,5 \pm 7,4$ и $40,2 \pm 2,9$ пачко-лет соответственно ($p > 0,1$). Распределение пациентов по степени тяжести ХОБЛ проводилось в соответствии с классификацией GOLD (2013) [2]. Для оценки степени тяжести дыхательной недостаточности (ДН) применялись пульсоксиметр и газоанализатор крови ABL5 (*Radiometer*, Дания). Оценка тяжести обострения ХОБЛ выполнялась с учетом результатов анализа газового состава крови на основании классификации *S. Burge et al.* (2003) [3]. Между подгруппами 1.1 и 1.2 отсутствовали различия по типам и стадиям ХОБЛ, степени тяжести обострения заболевания, ДН. Состояние здоровья у пациентов с обострением ХОБЛ оценивалось по вопроснику *COPD Assessment Test* (CAT). Оценка по CAT составила $30,3 \pm 1,5$ балла в подгруппе 1.1 и $29,7 \pm 0,8$ балла — в подгруппе 1.2 ($p > 0,1$).

Для оценки влияния на системные воспалительные и гемостатические реакции сопутствующего

Таблица 1
Характеристика больных с обострением ХОБЛ
Table 1
Characteristics of patient with acute exacerbation of COPD

Показатель	Группа больных							
	1-я				2-я			
	подгруппа 1.1		подгруппа 1.2*		подгруппа 2.1		подгруппа 2.2*	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Пол, муж. / жен.	10 / 2	83,3 / 16,7	47 / 6	88,7 / 11,3	21 / 4	84,0 / 16,0	18 / 2	90,0 / 10,0
Статус курения:								
курильщики	7	58,3	21	39,6	13	52,0	7	35,0
бывшие курильщики	4	33,3	24	45,3	8	32,0	11	55,0
некурящие	1	8,3	8	15,1	4	16,0	2	10,0
Тип ХОБЛ:								
бронхитический	8	66,7	49	92,5	17	68,0	20	100
эмфизематозный	4	33,3	4	7,5	8	32,0	0	0
Степень тяжести ХОБЛ:								
I (легкая)	1	8,3	0	0	0	0	1	5,0
II (среднетяжелая)	4	33,3	9	17,0	4	16,0	6	30,0
III (тяжелая)	5	41,7	35	66,0	18	72,0	10	50,0
IV (крайне тяжелая)	2	16,7	9	17,0	3	12,0	3	15,0
Степень тяжести обострения:								
среднетяжелое	10	83,3	37	69,8	18	72,0	14	70,0
тяжелая	1	8,3	11	20,8	6	24,0	3	15,0
крайне тяжелое	1	8,3	5	9,43	1	4,0	3	15,0
ДН, в т. ч. степени:								
I (SaO ₂ 90–94 %)	9	75,0	32	60,4	15	60,0	12	60,0
II (SaO ₂ 75–89 %)	2	16,7	14	26,4	7	28,0	5	25,0
ХСН	–	–	–	–	18	72,0	14	70,0

Примечание: * – $p > 0,1$ для всех показателей между подгруппами 1.1 и 1.2; 2.1 и 2.2.
Notes: * – $p > 0,1$.

ожирения во 2-ю группу были включены пациенты с обострением ХОБЛ ($n = 45$), у 25 из которых избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг} / \text{м}^2$) не отмечены (подгруппа 2.1). В подгруппу 2.2 включены пациенты ($n = 20$) с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$).

Возраст больных в группах 2.1 и 2.2 не имел статистически значимых различий, составив $62,4 \pm 2,2$ и $59,4 \pm 1,4$ года соответственно ($p > 0,1$). ИМТ в подгруппе 2.1 составил $21,4 \pm 0,5 \text{ кг} / \text{м}^2$, в подгруппе 2.2 – $36,0 \pm 0,9 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p < 0,001$). Между подгруппами 2.1 и 2.2 не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения. ИК был сопоставим в подгруппах 2.1 и 2.2: $41,6 \pm 4,0$ и $37,8 \pm 6,2$ пачко-лет соответственно ($p > 0,1$). Между подгруппами 2.1 и 2.2 отсутствовали различия по типу и степени тяжести ХОБЛ, а также степени тяжести обострения заболевания, ДН, по доле больных с ХСН. Оценка по САТ не различалась в обеих подгруппах: $30,4 \pm 1,2$ балла в подгруппе 2.1 и $29,8 \pm 1,0$ балла – в подгруппе 2.2.

У всех больных проводились обследования в соответствии с рекомендациями GOLD (2013).

Контрольную группу составили здоровые лица ($n = 26$: 15 (57,7 %) мужчин, 11 (42,3 %) женщин; средний возраст – $48,2 \pm 3,1$ года).

Определение показателей активности системного воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, СРБ, TNF- α , IL-1b и IL-6, проводилось в сыворотке крови мето-

дом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ("Вектор-Бест", Россия).

Подготовка исследуемых образцов плазмы и выполнение коагуляционных и агрегационных тестов осуществлялись в соответствии со стандартными методиками, описанными в руководстве по лабораторной диагностике [15]. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась в обогащенной тромбоцитами плазме с применением индукторов агрегации ристомидина, адреналина, аденозиндифосфата (АДФ) и арахидоновой кислоты. Определение концентрации фибриногена в плазме проводилось хронометрическим методом по *A. Clauss* (1957).

В целях распознавания состояния тромботической готовности учитывались показатели тромбинемии и фибринолиза, дисфункции эндотелия сосудов, антифосфолипидного синдрома. Определялись следующие маркеры тромбинемии и фибринолиза: растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), D-димеры, комплекс "тромбин-антитромбин" (ТАТ). Анализ содержания РФМК проводился ортофенантролиновым методом по *В.А. Елькомову* и *А.П. Момоту* (1987). Оценка плазменного содержания D-димеров выполнялась иммунотурбодиметрическим методом с использованием реагентов (*Helena Bioscience*, Великобритания). ТАТ определялся методом твердофазного ИФА с применением набора реагентов

(Assaypro, США). В исследовании оценивались показатели дисфункции эндотелия: гомоцистеин, эндотелин-1 (ЭТ-1), антиген фактора Виллебранда (VWF:ag). Измерение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови выполнялось методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов (Biomedica, Австрия). Сывороточное содержание гомоцистеина оценивалось методом ИФА с использованием реагентов (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Определение VWF:ag в плазме крови проводилось методом ИФА при помощи реагентов (Helena Bioscience, Великобритания).

Для выявления антифосфолипидных антител (АФЛА) применялись функциональные методы, основанные на способности многих видов АФЛА оказывать *in vitro* антикоагулянтное действие, что выявлялось с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов – модифицированного определения активированного парциального тромбoplastинового времени, протромбинового времени с разведенным тромбoplastином, лебетоксового времени с разведенным ядом гюрзы ("Технология-Стандарт", Россия).

Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовались хромогенные методы определения активности антитромбина III (АТ-III) и протеина С с применением тест-систем ("Технология-Стандарт", Россия и Siemens, Германия соответственно). Плазменное содержание ингибитора внешнего пути свертывания (ТГРП) определялось с применением тест-системы для ИФА (American Diagnostica GmbH, Германия). Фибринолитическая активность плазмы крови оценивалась в коагуляционном тесте ХПа-зависимого лизиса эуглобулинов. Активность плазминогена определялась хромогенным методом с применением реагентов ("Технология-Стандарт", Россия). Определялись антигены тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 с применением метода ИФА при помощи реагентов (Technoclone, Австрия).

Для проведения указанных методов исследования использовалось следующее оборудование: оптический агрегометр Chronolog 490D (Chrono-log

Corporation, США), автоматический коагулометр Sysmex CA 1500 (Sysmex, Япония); для амидолитических методов анализа активности изучаемых белковых факторов на хромогенных субстратах – спектрофотометр Photometr 5010 (Robert Riele GmbH & Co KG, Германия).

Анализ характера распределения изучаемых показателей проводился с применением критерия Шапиро–Уилка. В результате тестирования показано нормальное распределение всех изучаемых показателей. При статистической оценке результатов использовались критерий Стьюдента и ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$. Статистические данные получены с использованием статистической программы SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение

При анализе влияния ХСН на показатели системного воспаления у больных с обострением ХОБЛ в 1-й группе установлено, что показатель СРБ был в равной степени увеличен в подгруппах 1.1 и 1.2 (табл. 2). При этом плазменный уровень TNF- α возрастал только у пациентов с ХСН. Сывороточное содержание IL-6 не различалось в подгруппах 1.1 и 1.2. При этом концентрация IL-6 в подгруппе 1.2 была повышена в сравнении с контрольными значениями.

Выявлялось увеличение плазменного содержания ТАТ: в подгруппе 1.1 – в 2,5 раза, в подгруппе 1.2 – в 2,7 раза по сравнению с контрольными данными, без статистически значимых различий между указанными подгруппами (табл. 3).

Уровень D-димеров был одинаковым в обеих подгруппах и не отличался от результатов тестирования контрольной группы. Не наблюдалось различий плазменного содержания РФМК в зависимости от наличия ХСН. При этом в основной группе имелось статистически значимое повышение этого показателя. В обеих подгруппах отмечалось одинаковое повышение плазменного содержания гомоцистеина по отношению к контрольной группе. В подгруппе 1.2 отмечалось статистически значимое увеличение в крови

Таблица 2
Анализ показателей активности воспаления у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)
Table 2
Inflammation activity in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных					
		1-я			2-я		
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	p	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	p
СРБ, мг / л	3,3 ± 0,1	30,7 ± 11,2 ²	37,1 ± 5,9 ⁴	> 0,1	36,3 ± 8,0 ⁴	14,9 ± 3,5 ³	< 0,02
TNF- α , пг / мл	3,01 ± 0,60	3,25 ± 0,85	10,5 ± 1,77 ⁴	< 0,001	9,82 ± 2,72 ²	11,58 ± 3,20 ²	> 0,1
IL-1 β , пг / мл	2,55 ± 0,15	2,86 ± 0,59	3,21 ± 0,30	> 0,1	3,03 ± 0,44	3,17 ± 0,40	> 0,1
IL-6, пг / мл	3,00 ± 0,34	4,38 ± 0,68	4,46 ± 0,47 ²	> 0,1	3,80 ± 0,46	5,15 ± 0,80 ²	> 0,1

Примечание: здесь и в табл. 3, 4: статистическая значимость различий с контрольной группой: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,02$; ³ – $p < 0,01$; ⁴ – $p < 0,001$.
Notes: $p_1 < 0.05$; $p_2 < 0.02$; $p_3 < 0.01$; $p_4 < 0.001$ in comparison to controls.

Таблица 3
Анализ показателей тромботической готовности у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)

Table 3
Thrombotic activity in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных					
		1-я			2-я		
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	p	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	p
РФМК, мг / дл	6,5 ± 0,5	11,8 ± 3,0	9,8 ± 1,0 ³	> 0,1	13,8 ± 1,8 ⁴	8,7 ± 1,1	0,02
D-димеры, мг / л	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,04	0,16 ± 0,04	> 0,1	0,24 ± 0,07	0,08 ± 0,01	< 0,05
TAT, нг / мл	2,58 ± 0,31	6,57 ± 0,74 ⁴	7,05 ± 0,44 ⁴	> 0,1	7,14 ± 0,73 ⁴	6,65 ± 0,64 ⁴	> 0,1
Гомоцистеин, ммоль / л	9,40 ± 0,63	15,34 ± 1,53 ⁴	14,07 ± 1,07 ⁴	> 0,1	13,79 ± 1,17 ³	13,000 ± 1,173 ³	> 0,1
ЭТ-1, фмоль / мл	0,56 ± 0,09	1,25 ± 0,34	1,27 ± 0,29 ¹	> 0,1	1,01 ± 0,19 ²	0,92 ± 0,10 ²	> 0,1
VWF:ag, %	115,3 ± 6,1	141,6 ± 18,1	142,5 ± 7,9 ³	> 0,1	148,0 ± 10,8 ²	136,9 ± 13,8	> 0,1

уровней антигена фактора Виллебранда (VWF:ag) и ЭТ-1 по сравнению с контрольными значениями. При этом отсутствовали различия содержания VWF:ag и ЭТ-1 в подгруппах 1.1 и 1.2.

Показатели тромбоцитарного и плазменного гемостаза между подгруппами больных с обострением ХОБЛ не различались в зависимости от наличия ХСН (табл. 4). Ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов была статистически значимо увеличена в подгруппе 1.2 в сравнении с контрольными показателями, что ассоциировалось с увеличением плазменного уровня фактора Виллебранда. Отмечалось значительное увеличение в подгруппах 1.1 и 1.2 антикоагулянтного потенциала плазмы за счет повышения плазменного содержания TFPI по отношению к контрольным значениям. Ключевым изменением в состоянии фибринолитической системы

у больных с обострением ХОБЛ явилось значительное увеличение плазменного содержания PAI-1. При этом отношение tPA / PAI-1 в обеих подгруппах было статистически значимо и одинаково снижено в сравнении с контрольными показателями.

Показано, что во 2-й группе у пациентов с ожирением (подгруппа 2.2) менее выражено повышение уровня СРБ, чем в подгруппе 2.1 (см. табл. 2). При этом не выявлено различий в степени повышения плазменного содержания TNF- α . Сывороточная концентрация IL-6 в подгруппе 2.2 была повышена в сравнении с контрольными значениями, не наблюдалось различия этого показателя в зависимости от сопутствующего ожирения.

Увеличение плазменного содержания TAT, гомоцистеина, ЭТ-1 в сравнении с контрольными данными наблюдалось у больных с обострением ХОБЛ

Таблица 4
Анализ показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)

Table 4
Thrombocyte and plasma hemostasis in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных			
		1-я		2-я	
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ / л	256,0 ± 9,4	269,3 ± 29,5	244,1 ± 11,8	259,2 ± 12,7	236,5 ± 32,6
Агрегация тромбоцитов с индукторами:					
ристомидин, %	80,4 ± 1,0	86,3 ± 4,4	91,7 ± 1,9 ⁴	90,0 ± 3,1 ³	89,9 ± 3,3 ³
адреналин, %	74,5 ± 0,7	57,1 ± 13,1	50,0 ± 5,8 ⁴	57,9 ± 8,7	42,7 ± 8,3 ⁴
АДФ, %	75,6 ± 0,5	62,9 ± 7,3	70,3 ± 2,7	71,5 ± 4,4	64,2 ± 5,1 ¹
арахидоновая кислота, %	76,2 ± 0,7	63,0 ± 11,4	60,2 ± 7,1 ¹	68,7 ± 8,8	59,0 ± 9,5
Концентрация фибриногена в плазме, г / л	2,52 ± 0,13	3,99 ± 0,55 ²	3,20 ± 0,21 ³	3,69 ± 0,41 ³	2,99 ± 0,26
Активность АТ-III, %	99,4 ± 1,8	97,8 ± 7,9	98,4 ± 3,2	94,9 ± 4,9	93,5 ± 4,0
Активность протеина С, %	105,0 ± 3,5	127,6 ± 14,0	123,9 ± 7,2 ¹	126,2 ± 8,8 ¹	122,6 ± 10,4
TFPI, нг / мл	71,4 ± 5,7	159,0 ± 7,8 ⁴	158,6 ± 4,8 ⁴	157,5 ± 7,5 ⁴	160,9 ± 7,2 ⁴
XIIa-зависимый лизис эуглобулинов, мин	17,7 ± 2,3	27,1 ± 5,1	28,8 ± 3,0 ³	38,2 ± 4,4 ⁴	21,7 ± 2,9
Активность плазминогена, %	107,5 ± 3,3	108,5 ± 5,6	117,3 ± 3,9	113,7 ± 6,1	114,7 ± 6,2
tPA, нг / мл	4,84 ± 0,21	5,23 ± 0,43	4,94 ± 0,18	5,05 ± 0,23	4,68 ± 0,35
PAI-1, ME / мл	3,41 ± 0,67	9,14 ± 1,09 ⁴	8,64 ± 0,41 ⁴	8,83 ± 0,69 ⁴	9,02 ± 0,63 ⁴
tPA / PAI-1	1,55 ± 0,34	0,62 ± 0,07 ²	0,62 ± 0,03 ³	0,64 ± 0,05 ²	0,55 ± 0,05 ³

независимо от наличия сопутствующего ожирения (см. табл. 3). В подгруппе 2.1 статистически значимо увеличивалось плазменное содержание VWF:ag. Значения этого показателя в подгруппах 2.1 и 2.2 были статистически неразличимы. Ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов была одинаково повышена в обеих подгруппах. Повышение уровня TFPI у пациентов с обострением ХОБЛ не зависело от наличия ожирения (см. табл. 4). Угнетение фибринолиза, оцениваемое по отношению tPA / PAI-1, не различалось в подгруппах 2.1 и 2.2.

Антифосфолипидные антитела в данном исследовании ни у кого из пациентов не выявлены.

В современной литературе приводятся аналогичные данные о повышении ряда показателей дисфункции эндотелия и тромбинемии у пациентов с ХОБЛ и ДН, а также о роли TNF- α и ряда провоспалительных медиаторов в прогрессировании атеросклероза у больных с заболеваниями системы кровообращения. Эти факторы рассматриваются как критерии состояния тромботической готовности, т. к. указывают на непосредственную угрозу тромбообразования [7, 16, 17]. Ведущую роль в формировании антикоагулянтной защиты в период обострения ХОБЛ играет TFPI, концентрация которого значительно возрастает в периферической крови. Основным источником TFPI является сосудистый эндотелий легких [10]. Важнейшей функцией этого антикоагулянта является блокирование активации внешнего пути свертывания в комплексе с Ха-фактором. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с венозными тромбозами наблюдалось снижение уровня TFPI, а терапия ингаляционным гепарином сопровождалась повышением активности АТ-III и TFPI [10, 18]. Согласно полученным данным, показатель TFPI используется как дополнительный критерий оценки эффективности гепаринотерапии у больных с обострением ХОБЛ и тяжелой ДН. Выявленные у больных с обострением ХОБЛ изменения плазменного содержания TFPI не зависят от сопутствующих ХСН или ожирения.

Увеличение уровня PAI-1 и уменьшение содержания tPA являются независимыми факторами риска инфаркта миокарда [10, 19, 20]. Основным источником одновременной продукции tPA и PAI-1 до настоящего времени считался эндотелий сосудов [10]. Однако в последние годы показано, что синтез PAI-1 осуществляется также в адипоцитах висцеральной жировой ткани и усиливается при воспалительных реакциях [20].

В данном исследовании у больных с обострением ХОБЛ отсутствовали различия в степени увеличения концентрации PAI-1 в периферической крови больных в зависимости от наличия ожирения.

Заключение

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- обострение ХОБЛ сопровождается повышением плазменных уровней комплекса ТАТ, гомоцистеина, ингибитора активатора плазминогена 1-го

типа, фактора Виллебранда, ЭТ-1, отражающих тромбогенные сдвиги гемостаза на фоне повреждения и дисфункции эндотелия сосудов;

- ХСН и ожирение не оказывают влияния на увеличение содержания в крови маркеров тромботической готовности у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ;
- особенностью тромбогенных и провоспалительных изменений лабораторных показателей у больных с обострением ХОБЛ и сопутствующей ХСН является повышение уровня TNF- α ;
- увеличение антикоагулянтной активности периферической крови у больных с обострением ХОБЛ происходит в первую очередь за счет возрастания содержания ингибитора внешнего пути свертывания, что позволяет рекомендовать его определение в качестве дополнительного лабораторного критерия эффективности антикоагулянтной терапии у больных с обострением ХОБЛ.

Литература

1. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E. F.M. et al. COPD and Comorbidity. *Eur. Respir. Soc. Monograph.* 2013. DOI: 10.1183/1025448x.erm5913.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2013 [electronic resource]. www.goldcopd.org. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография. М.: *Атмосфера*; 2008.
4. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013; 3: 5–19.
5. Wakabayashi K., Gonzalez M., Delhaye C. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Acute-Phase Outcome of Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (3): 305–309.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
7. Cavaille's A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475.
8. Gunen H., Gulbas G., In E. et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1243–1248.
9. Liu L., Miura K., Fujiyoshi A. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (1): 84–89.
10. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: *Экспресс-издательство*; 2010.
11. Martin-Ventura J.L., Madrigal-Matute J., Martinez-Pinna R. et al. Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 435–442.
12. Högye M., Mándi Y., Csanády M. et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic

- dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 249–251.
13. Zhengxun Z., Xincan L., Xiaoling C. et al. Relation of QRS duration and TNFA in patients with cardiac desynchronisation in chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97 (Suppl. 3): A222.
 14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). [Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года]. *Сердечная недостаточность.* 2010; 11 (57): 3–62. Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/Guidelines_SSHF_rev.3.01_2010.pdf
 15. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: "НьюДиамед"; 2008.
 16. Момот А.П., ред. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: Монография. Барнаул: Издательство Алтайского университета; 2011.
 17. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017–1022.
 18. Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 606–610.
 19. Mannucci P.M., Bernardinelli L., Foco L. et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 280–286.
 20. Preissner K.T. Adipose tissue-derived PAI-1: A molecular link for thrombo-inflammatory disease states? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 108: 485–492.
 9. Liu L., Miura K., Fujiyoshi A. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (1): 84–89.
 10. Kuznik B.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Hemostasis Regulation in Health and Disease. Chita: *Ekspress-izdatel'stvo*; 2010 (in Russian).
 11. Martin-Ventura J.L., Madrigal-Matute J., Martinez-Pinna R. et al. Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 435–442.
 12. Högye M., Mándi Y., Csanády M. et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 249–251.
 13. Zhengxun Z., Xincan L., Xiaoling C. et al. Relation of QRS duration and TNFA in patients with cardiac desynchronisation in chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97 (Suppl. 3): A222.
 14. National clinical guidelines of Russian Scientific Society of Cardiologists and Society of Heart Failure Specialists on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (the 3rd revision approved by the SHFS Conference on the 15th, December, 2009). *Heart Failure.* 2010; 11 (57): 3–62. Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/Guidelines_SSHF_rev.3.01_2010.pdf (in Russian).
 15. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and Supervised Therapy of Hemostasis Disorders. Moscow: *Nyudiamed*; 2008 (in Russian).
 16. Momot A.P., ed. Recent Methods for Thrombotic Activity Detection. A Monograph. Barnaul: *Izdatel'stvo Altayskogo universiteta*; 2011 (in Russian).
 17. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017–1022.
 18. Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 606–610.
 19. Mannucci P.M., Bernardinelli L., Foco L. et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 280–286.
 20. Preissner K.T. Adipose tissue-derived PAI-1: A molecular link for thrombo-inflammatory disease states? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 108: 485–492.

Поступила 22.09.14
УДК 616.248-085.243

References

1. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M. et al. COPD and Comorbidity. *Eur. Respir. Soc. Monograph.* 2013. DOI: 10.1183/1025448x.erm5913.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2013 [electronic resource]. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A monograph. Moscow: *Atmosfera*; 2008 (in Russian).
4. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya.* 2013; 3: 5–19 (in Russian).
5. Wakabayashi K., Gonzalez M., Delhaye C. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Acute-Phase Outcome of Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (3): 305–309.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
7. Cavaille's A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475.
8. Gunen H., Gulbas G., In E. et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1243–1248.
9. Liu L., Miura K., Fujiyoshi A. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (1): 84–89.
10. Kuznik B.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Hemostasis Regulation in Health and Disease. Chita: *Ekspress-izdatel'stvo*; 2010 (in Russian).
11. Martin-Ventura J.L., Madrigal-Matute J., Martinez-Pinna R. et al. Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 435–442.
12. Högye M., Mándi Y., Csanády M. et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 249–251.
13. Zhengxun Z., Xincan L., Xiaoling C. et al. Relation of QRS duration and TNFA in patients with cardiac desynchronisation in chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97 (Suppl. 3): A222.
14. National clinical guidelines of Russian Scientific Society of Cardiologists and Society of Heart Failure Specialists on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (the 3rd revision approved by the SHFS Conference on the 15th, December, 2009). *Heart Failure.* 2010; 11 (57): 3–62. Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/Guidelines_SSHF_rev.3.01_2010.pdf (in Russian).
15. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and Supervised Therapy of Hemostasis Disorders. Moscow: *Nyudiamed*; 2008 (in Russian).
16. Momot A.P., ed. Recent Methods for Thrombotic Activity Detection. A Monograph. Barnaul: *Izdatel'stvo Altayskogo universiteta*; 2011 (in Russian).
17. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017–1022.
18. Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 606–610.
19. Mannucci P.M., Bernardinelli L., Foco L. et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 280–286.
20. Preissner K.T. Adipose tissue-derived PAI-1: A molecular link for thrombo-inflammatory disease states? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 108: 485–492.

Received September 22, 2014
UDC 616.248-085.243

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Цеймах Ирина Яковлевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3852) 68-50-29, факс: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru

Момот Андрей Павлович – д. м. н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России; научный руководитель лаборатории гематологии центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3832) 68-98-00; e-mail: xuzan@yandex.ru

Мамаев Андрей Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава

России, зав. лабораторией гемостаза КГБУЗ "Краевая клиническая больница"; тел. / факс: (3852) 68-98-80; e-mail: amamaev@yandex.ru
Карбышев Илья Анатольевич – зав. отделом лабораторной диагностики КГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края"; тел.: (3852) 24-46-63, факс: (3852) 26-15-07; e-mail: sav@dcak.ru
Костюченко Геннадий Иванович – д. м. н., профессор, зам. главного врача по научной работе ФГУЗ "Краевая клиническая больница"; тел. / факс: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru
Tseymakh Irina Yakovlevna, PhD, Associate Professor of Chair of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, State Budget High-Level Educational Institution "Altay State Medical University",

Healthcare Ministry, Russia; tel.: (3852) 68-50-29, fax: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru

Momot Andrey Pavlovich, MD, Director of Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia; Scientific Advisor of Laboratory of Hematology, Central Scientific Research Laboratory, State Budget High-Level Educational Institution "Altay State Medical University", Healthcare Ministry, Russia; tel.: (3832) 68-98-00; e-mail: xyzan@yandex.ru

Mamaev Andrey Nikolaevich, MD, Senior Researcher of Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia; Head of Laboratory of Hemostasis, State Budget Clinical Healthcare Institution "Territorial Clinical Hospital"; tel. / fax: (3852) 68-98-80; e-mail: amamaev@yandex.ru

Karbyshv Il'ya Anatol'evich, Head of Department of Laboratory Diagnosis, Territorial State Budget Healthcare Institution "Diagnostic Center of Altay Territory"; tel.: (3852) 24-46-63, fax: (3852) 26-15-07; e-mail: sav@dcak.ru

Kostyuchenko Gennadiy Ivanovich, MD, Professor, Deputy Director for Science of State Budget Clinical Healthcare Institution "Territorial Clinical Hospital"; tel. / fax: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Рецензия на монографию "Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение)"*

Уважаемые коллеги!

Вышла в свет монография, написанная известным торакальным хирургом профессором *Михаилом Михайловичем Абакумовым* и его учеником *Х.М.Шамба*, посвященная спонтанной эмфиземе средостения.

Публикация этой монографии – важное событие для медицины, т. к. данная тема в отечественной литературе практически не освещалась.

В работе представлен подробный аналитический обзор сообщений, имеющихся в литературе, в первую очередь англоязычной, а также детальный анализ своих собственных наблюдений за пациентами с эмфиземой средостения.

Из пациентов со спонтанным пневмотораксом (их число превысило 430 человек), находившихся на лечении в НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского, спонтанная эмфизема средостения диагностирована у 104. Это уникальный для мировой практики опыт врачебного коллектива, тем более что многие больные и в последующем наблюдались в данном учреждении.

В работе последовательно рассматриваются история и представление об этиопатогенезе спонтанной зоны средостения; с большим интересом читается раздел о различных клинических масках спонтанной эмфиземы; для врачей практический интерес представит раздел о лечении пациентов с этим заболеванием.

Некоторые из наблюдений, представленных в монографии, рассматриваются как уникальный опыт торакальных хирургов и врачей-пульмонологов.

После работы *Эдуарда Исаксона* (1872), посвященной поражениям сосудов при эмфиземе, можно сказать, что данная монография является вехой в отечественном здравоохранении, а подробно изложенные вопросы клинической картины, диагностики и лечения такой редкой формы патологии человека, как эмфизема средостения, безусловно, будут полезны для врачей многих специализаций.

Академик РАН, профессор *А.Г.Чучалин*

* – Абакумов М.М., Шамба Х.Л. Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение). М.: *Бином*; 2015.