

УДК 616.24-005.1-08:616.131-008.331.1-06+616.12-008.46

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© 2005 г. А.И. Чесникова

Results of research have shown, that at patients COPD the chronic syndrome disseminated intravascular coagulation (DIC-syndrome) in a stage moderate decompensation, bringing to infringements microhemocirculation developed. In formation CPH the role progressively increasing microthrombogenesis at patients COPD, promoting amplification of infringements of microcirculation in easy and progression of pulmonary hypertension is established. At patients with CPH and CHF the condition of system hemostasis was characterized by presence of the DIC-syndrome in a stage expressed decompensation, at the same time on local a level sharp decrease compensated opportunities secondary fibrinolysis was observed. Definition dysbalance between activity microthrombogenesis and secondary fibrinolysis can be counted a marker of development CHF at patients COPD.

В последние годы в нашей стране отмечается увеличение числа больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что связано как с ухудшением социально-экономической и экологической обстановки, так и с большой распространенностью курения в России [1]. В связи с этим возрастает актуальность проблемы хронического легочного сердца (ХЛС), которое неизбежно развивается при прогрессировании ХОБЛ.

Известно, что формирование ХЛС у больных ХОБЛ протекает на фоне выраженных изменений функционального состояния системы гемостаза [2, 3]. В литературе имеется достаточно данных о развитии компенсаторного эритроцитоза, полицитемии, повышении вязкости крови на фоне гипоксемии у больных ХОБЛ [1, 4]. Однако, несмотря на очевидность патогенетической роли системы гемостаза в формировании и прогрессировании ХЛС, существует явный дефицит, фрагментарность и противоречивость информации о состоянии гемостатических и реологических свойств крови у данной категории больных.

В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение состояния системы гемостаза и реологии крови у больных ХОБЛ при развитии ХЛС и прогрессировании сердечной недостаточности.

Материалы и методы

Обследовано 54 больных с ХОБЛ в среднем возрасте $56,3 \pm 8,2$ года. 1 группу составили 17 больных с ХОБЛ без ХЛС, 2 группу – 17 больных с ХОБЛ и ХЛС компенсированным, в 3 группу вошли 20 больных с ХОБЛ, ХЛС и ХСН. Группу контроля составили 16 здоровых лиц (средний возраст $34,8 \pm 6,4$ года).

Наряду с оценкой общеклинических данных, функции внешнего дыхания, проведением электрокардиографического и эхокардиографического исследований (для верификации диагноза ХЛС) изучалось состояние системы гемостаза. С этой целью опреде-

ляли показатели сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза, плазменного (вторичного) гемостаза (коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев), а также реологии крови.

Многолетний опыт клинико-лабораторного обследования больных по схеме развернутой гемостазиограммы дал возможность выделить ряд наиболее показательных, на наш взгляд, тестов, характеризующих все звенья системы гемостаза. Для характеристики первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза определяли следующие показатели: количество тромбоцитов (электронным счетчиком форменных элементов крови «Picoscale», Венгрия), спонтанную агрегацию тромбоцитов (по методу Wu и Ноак в модификации Тарасовой Н.И.), АДФ-индуцированную агрегационную активность тромбоцитов и способность тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации (по методу В.П. Балуды) [4]. Состояние коагуляционного звена плазменного гемостаза оценивали, определяя содержание фибриногена (по методу Parfentjev et al.), фибриногена Б (по методике Х.Д. Ломазовой), фибрин-мономерных комплексов (методом Godal в модификации В.Г. Лычева), растворимого фибрина (тест Lipinski B. et al.) [5]. Для изучения антикоагуляционной активности крови определяли содержание свободного гепарина крови (по З.С. Баркагану, Л.З. Баркагану) и активность антитромбина III (методом Hensen, Loeliger в модификации К.М. Бишевского). О фибринолитической активности судили на основании результатов следующих исследований: определения общей фибринолитической активности по времени лизиса эуглобулинового сгустка плазмы (по E. Kowalski, M. Korek et al.), определения продуктов деградации фибриногена и фибрина (по L. Nanningo, C. Guest) [5]. Неферментативную фибринолитическую активность оценивали по содержанию комплекса фибриноген-гепарин. Для оценки состояния реологии крови определяли величину гематокрита, свободную

седиментацию эритроцитов, рассчитывали агрегацию эритроцитов. явленное высокое содержание «паракоагуляционных» эритроцитов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Количественные значения представляли в виде $M \pm SE$, где M – среднее, SE – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования показал, что у больных ХОБЛ отмечались выраженные изменения показателей системы гемостаза в сравнении с соответствующими данными у лиц контрольной группы (таблица).

Так, у больных 1 группы наблюдалось статистически достоверное увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов в 2,8 раза ($p=0,000$), АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – на 37,4 % ($p=0,000$), уменьшение способности тромбоцитарных агрегатов к дезагрегации – на 31,8 % ($p=0,000$). При этом количество тромбоцитов достоверно не отличалось. Представленные изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза указывали на то, что кровотоки больных ХОБЛ наводнен прочными тромбоцитарными агрегатами, причем одиночные тромбоциты в кровотоке обладали высокой потенциальной способностью к дальнейшей агрегации. Однако процесс активного потребления тромбоцитов из кровотока в ходе образования тромбоцитарных агрегатов не сопровождался тромбоцитопенией, количество тромбоцитов достоверно не изменялось, что косвенно свидетельствовало о повышенном латентном компенсаторном тромбоцитозе у больных ХОБЛ.

Анализ показателей плазменного гемостаза позволил выявить выраженные изменения со стороны и коагуляционного, и антикоагулянтного, и фибринолитического звеньев у больных 1-й группы в сравнении с соответствующими показателями в группе контроля. При оценке состояния коагуляционного звена гемостаза у больных ХОБЛ отмечено увеличение содержания фибриногена Б в 3,9 раза, фибрин-мономерных комплексов – в 8,3 раза, растворимого фибрина – в 2,4 раза в сравнении с контрольными показателями. Вы-

Динамика показателей гемостазиограммы у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС и ХСН

Показатель гемостазиограммы	Группа			
	Контрольная	1	2	3
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	9,07±0,20	25,04±1,49 [•]	32,04±1,55 ^{•*}	26,14±1,55 ^{•**}
Дезагрегация тромбоцитарных агрегатов, %	23,07±0,52	15,74±1,05 [•]	11,10±0,98 ^{•*}	10,86±1,11 ^{•*}
Фибриноген Б, г/л	0,78±0,01	3,04±0,19 [•]	5,50±0,44 ^{•*}	4,83±0,46 ^{•*}
Фибрин-мономеры, г/л	0,18±0,01	1,49±0,12 [•]	1,99±0,15 ^{•*}	1,98±0,15 ^{•*}
Растворимый фибрин, г/л	0,68±0,01	1,61±0,23 [•]	2,33±0,25 ^{•*}	2,01±0,16 ^{•*}
Гепарин, мг%	0,35±0,01	0,28±0,01 [•]	0,25±0,01 [•]	0,18±0,01 ^{•***}
Антитромбин III, %	95,27±1,16	77,93±1,22 [•]	68,09±2,46 ^{•*}	56,07±1,59 ^{•***}
Общая фибринолитическая активность, мин.	162,00±6,44	221,14±13,10 [•]	225,91±16,45 [•]	302,64±13,5 ^{•***}
Продукты деградации фибриногена и фибрина, г/л	0,10±0,02	0,22±0,06 [•]	0,46±0,09 ^{•*}	0,23±0,02 ^{•**}
Фибриноген-гепарин, г/л	0,46±0,01	1,87±0,24 [•]	2,73±0,17 ^{•*}	2,35±0,18 [•]
Свободная седиментация эритроцитов, мм	54,93±0,26	40,16±2,01 [•]	40,91±1,14 [•]	50,36±2,03 ^{•***}
Агрегация эритроцитов, %	9,63±0,10	20,22±1,03 [•]	27,28±1,38 ^{•*}	20,84±1,30 ^{•**}

Примечание. [•] – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ^{*} – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1, ^{**} – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

факторов свидетельствовало об активном внутрисосудистом свертывании в кровотоке больных ХОБЛ. Согласно данным литературы, одной из основных причин активации внутрисосудистого свертывания является тканевая тромбопластин, выделяющийся из зоны обструкции бронхов в кровотоки [4]. Кроме того, известно, что в зоне обструкции, как на активном поле, агрегируют кровяные пластинки, что также инициирует внутрисосудистое свертывание. Готовность крови к тромбообразованию – это компенсаторная реакция, направленная на ограничение тканей от зоны воспаления [6]. Вместе с тем содержание фибриногена у больных 1-й группы достоверно не отличалось от данного показателя у больных группы контроля. Сохранение нормального уровня фибриногена в крови при активном внутрисосудистом свертывании можно рассматривать как свидетельство латентного характера коагулопатии потребления и наличия повышенной компенсаторной продукции фибриногена у больных ХОБЛ, которая равна его потреблению.

Следует отметить, что у больных 1-й группы наблюдалось достоверное уменьшение содержания свободного гепарина на 20 % ($p=0,000$) и снижение активности антитромбина III на 18,2 % ($p=0,000$). Такие изменения указывали на уменьшение антикоагуляционного потенциала крови у больных ХОБЛ, что, по-видимому, обусловлено высокой степенью потребления свободного гепарина и антитромбина III в процессе внутрисосудистого свертывания.

Особого внимания заслуживают данные о состоянии фибринолитического звена плазменного гемоста-

за, поскольку именно состоянием системы фибринолиза определяется формирование внутрисосудистых микросгустков или микротромбов. У больных ХОБЛ общая фибринолитическая активность снижена на 36,5 % ($p=0,000$) в сравнении с контролем, что указывало на возможность образования в их периферическом кровотоке микротромбов. Однако при сниженной общей фибринолитической активности в кровотоке больных ХОБЛ наблюдался рост содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в 2,2 раза ($p=0,045$). Это противоречие можно обусловить активацией локального легочного вторичного фибринолиза за счет высвобождения в кровотоке легочной тканью активаторов плазминогена при гипоксии, а также, возможно, за счет привлечения части компонентов системы фибринолиза периферического кровотока для усиления вторичного фибринолиза в бронхолегочной ткани. Активный локальный фибринолиз, вероятно, направлен на восстановление легочного кровообращения и устранение гипоксемии.

Повышение у больных ХОБЛ неферментативного фибринолиза за счет увеличения содержания комплекса фибриноген-гепарин в кровотоке в 4,1 раза ($p=0,000$) является также компенсаторной реакцией на микротромбогенез в легких.

Кроме нарушений гемостатических свойств процессу внутрисосудистого микротромбообразования у больных ХОБЛ способствовали изменения реологии крови. Так, у больных 1-й группы наблюдалось увеличение гематокрита на 15,9 % ($p=0,000$), повышение агрегации эритроцитов в 2,1 раза ($p=0,000$), уменьшение свободной седиментации эритроцитов на 26,9 % ($p=0,000$) в сравнении с соответствующими показателями у больных контрольной группы. По-видимому, увеличение гематокрита связано с нарастанием эритроцитоза в ответ на потребление эритроцитов в ходе микротромбообразования и повышение эндогенной интоксикации за счет продуктов зон воспаления и обструкции. Снижение свободной седиментации эритроцитов косвенно свидетельствовало об увеличении вязкости крови у больных ХОБЛ. Снижение текучих свойств крови, повышение эритроцитоза способствовали активной агрегации эритроцитов, приводившей к образованию микроструктур из эритроцитов («сладж-феномен»), которые затрудняли кровоток в микрососудах. Микрогемодинамические расстройства способствовали микротромбообразованию.

Таким образом, анализ представленных данных позволил диагностировать у больных ХОБЛ хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) в стадии умеренной декомпенсации, т. е. наводнение общего кровотока микротромбами приводило к развитию нарушений в системе микрогемодикуляции.

На уровне легочного кровотока, вероятно, развивался хронический ДВС-синдром в стадии усиленной компенсации. Можно считать, что повышенная ак-

тивность локального легочного фибринолиза направлена на лизис микротромбов и восстановление легочной микрогемодинамики с целью устранения гипоксии в легочном кровотоке и гипоксемии тканей у больных ХОБЛ.

Анализ полученных результатов у больных с компенсированным ХЛС (2 группа) позволил выявить более выраженные изменения показателей системы гемостаза по сравнению с таковыми у больных ХОБЛ без ХЛС. Так, у больных 2 группы регистрировалось более значительное увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов (на 27,9 %, $p=0,004$) и уменьшение дезагрегации тромбоцитарных агрегатов (на 29,5 %, $p=0,004$) в сравнении с показателями у больных 1 группы. Однако дальнейшее усиление потребления кровяных пластинок из кровотока больных с компенсированным ХЛС в ходе более активного образования тромбоцитарных агрегатов не сопровождалось тромбоцитопенией, что можно объяснить более выраженным, чем у больных ХОБЛ, латентным вторичным тромбоцитозом.

Кроме того, развитие ХЛС у больных ХОБЛ можно связать с интенсификацией процесса внутрисосудистого микротромбообразования, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания в крови больных 2 группы «продуктов» паракоагуляции: фибриногена Б на 80,9 % ($p=0,000$), фибрин-мономеров – на 33,6 % ($p=0,015$), растворимого фибрина – на 44,7 % ($p=0,005$) в сравнении с показателями у больных 1 группы.

Следует отметить, что усиление процесса микротромбообразования компенсаторно вызывало усиление активности лишь со стороны неферментативного фибринолиза (содержание фибриноген-гепариновых комплексов увеличивалось на 45,9 % ($p=0,011$) в сравнении с аналогичным показателем у больных 1 группы), что, вероятно, и поддерживало активность общей фибринолитической системы на характерном для больных ХОБЛ уровне.

На более активное внутрисосудистое микротромбообразование у больных с компенсированным ХЛС указывало и более усиленное, чем у больных 1 группы, потребление антикоагулянтных факторов, о чем позволяло судить достоверное снижение содержания антитромбина III на 12,6 % ($p=0,001$), а также тенденция к снижению содержания свободного гепарина в крови ($p=0,102$). Кроме того, подтверждением усиления внутрисосудистого микротромбообразования у больных с ХЛС послужило значительное повышение содержания «продуктов» деградации фибриногена и фибрина – в 2,1 раза в сравнении с показателем у больных 1 группы и в 4,6 раза – с данными группы контроля, что в условиях пониженной общей фибринолитической активности в генерализованном кровотоке можно объяснить компенсированным повышением локального органного вторичного фибринолиза, направленного на устранение нарушений микрогемо-

динамики. При тесной взаимосвязи дыхательной и сердечно-сосудистой систем наполнение кровотока микротромбами, очевидно, способствовало тромбированию сосудов микроциркуляторного русла миокарда и последующему развитию характерных для ХЛС морфофункциональных изменений в сердце. Однако в сохранении функциональной активности и со стороны дыхательной и со стороны сердечно-сосудистой систем у больных с компенсированным ХЛС, по-видимому, определенную роль играет сбалансированное соотношение между усиленным внутрисосудистым микротромбообразованием и более существенным, чем у больных ХОБЛ, повышением локального вторичного фибринолиза.

Важно отметить, что интенсификации внутрисосудистого микротромбообразования у больных с компенсированным ХЛС способствовали и более существенные нарушения реологических свойств крови. Так, наблюдалось достоверное увеличение количества эритроцитарных агрегатов в кровотоке больных обсуждаемой группы на 34,9 % по сравнению с показателем у больных ХОБЛ I группы, что вызывало усиление «сладж-феномена» и еще в большей степени повышало вязкость крови.

Таким образом, проведенный анализ позволил прийти к выводу, что в развитии компенсированного ХЛС у больных ХОБЛ очевидно участие хронического ДВС-синдрома в стадии умеренной декомпенсации, но с большей интенсивностью внутрисосудистого микротромбообразования, чем у больных ХОБЛ без ХЛС, в результате чего усиливались нарушения микроциркуляции в легких, способствующие прогрессированию легочной гипертензии, и, по-видимому, формировались микроциркуляторные нарушения в сердце. Генерализованные нарушения микроциркуляции у больных ХОБЛ, прогрессирующая легочная гипертензия играли ведущую роль в формировании ХЛС.

На локальном органном уровне у больных с компенсированным ХЛС ДВС-синдром протекал в стадии более выраженной, чем у больных ХОБЛ, компенсации, что, вероятно, поддерживало функциональную активность легких и способствовало сохранению компенсированного характера структурно-функциональных нарушений правых отделов сердца.

Особого внимания заслуживала оценка функционального состояния системы гемостаза при развитии ХСН у больных с ХЛС. Особенностью нарушений системы гемостаза у больных 3 группы являлось резкое снижение общей фибринолитической активности на 34 % ($p=0,001$) в сравнении с показателем у больных с компенсированным ХЛС. Поскольку при этом активность неферментативного фибринолиза (содержание фибриноген-гепариновых комплексов) достоверно не изменялась, то, вероятно, снижение общей фибринолитической активности происходило в связи с резким уменьшением резервов ферментативного

фибринолиза. Угнетение ферментативной фибринолитической активности способствовало еще большему усилению микротромбогенеза в кровотоке у больных с ХЛС и ХСН.

Следует отметить, что у больных с декомпенсированным ХЛС наблюдалось выраженное снижение антикоагуляционного потенциала: достоверное уменьшение содержания в крови свободного гепарина на 28 % ($p=0,000$) и антитромбина III – на 17,7 % ($p=0,000$) в сравнении с величиной аналогичных показателей у больных с ХЛС в стадии компенсации, что также свидетельствовало о нарастании тромбофилических нарушений при развитии ХСН у больных ХОБЛ.

Кроме того, особенностью состояния системы гемостаза у больных с ХЛС и ХСН являлось статистически достоверное уменьшение количества свободно циркулирующих в кровотоке тромбоцитарных (на 18,4 %, $p=0,014$) и эритроцитарных (на 23,6 %, $p=0,003$) агрегатов по сравнению с их повышенным количеством у больных с компенсированным ХЛС. Данные изменения в условиях резкого снижения фибринолитической активности можно объяснить усиленным потреблением тромбоцитарных и эритроцитарных агрегатов в процессе образования стабильных микротромбов.

Еще одним косвенным доказательством резкого усиления процессов коагуляции при развитии ХСН у больных ХОБЛ являлось повышение свободной седиментации эритроцитов на 23,1 % ($p=0,001$) в сравнении с аналогичным показателем у больных с ХЛС без ХСН.

Все описанные особенности нарушений системы гемостаза у больных с декомпенсированным ХЛС свидетельствовали о наличии хронического ДВС-синдрома в стадии выраженной декомпенсации, что, по-видимому, проявлялось в виде прогрессивно нарастающих расстройств микрогемоциркуляции.

На локальном органном уровне у больных с ХЛС и ХСН в отличие от больных с компенсированным ХЛС ДВС-синдром протекал в стадии компенсации. Об этом свидетельствовало значительное снижение содержания «продуктов» деградации фибриногена и фибрина (на 50 %, $p=0,010$) у больных обсуждаемой группы в сравнении с повышенным соответствующим показателем у больных с ХЛС без ХСН (рисунки). По-видимому, сниженный локальный органнй фибринолиз у больных с декомпенсированным ХЛС в условиях все нарастающей активности внутрисосудистого микротромбообразования уже не мог обеспечить проходимость сосудов микроциркуляторного русла в той степени, которая бы не нарушала функции органов. На наш взгляд, можно считать, что существенное прогрессивное снижение микрогемоциркуляции является одной из основных причин нарастания дыхательной и присоединения сердечной недостаточности.

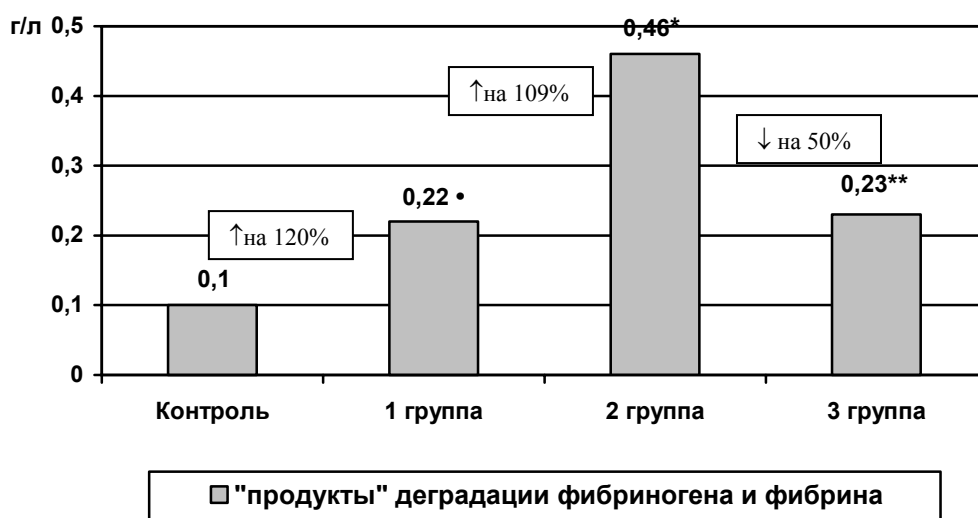
Таким образом, в исследовании продемонстрирована ведущая роль системы гемостаза в развитии ХЛС и прогрессировании ХСН у больных ХОБЛ. Выявленные особенности состояния системы гемостаза важны не только для уточнения механизмов формирования и прогрессирования ХЛС, но и для дифференцированного подхода к лечению больных.

Выводы

1. У больных ХОБЛ развивался хронический ДВС-синдром в стадии умеренной декомпенсации, приводящий к нарушениям микроциркуляции. На уровне легочного кровотока ДВС-синдром протекал в стадии выраженной компенсации за счет активации локального вторичного фибринолиза, что, по-видимому, способствовало сохранению функциональной активности бронхо-легочной системы.

2. В формировании ХЛС очевидна роль прогрессивно нарастающего микротромбогенеза в кровотоке больных ХОБЛ, способствующего усилению нарушений микроциркуляции в легких и прогрессированию легочной гипертензии. При этом резкое увеличение локального вторичного фибринолиза, по-видимому, обеспечивало поддержание компенсированного характера ХЛС у больных ХОБЛ.

3. У больных с ХЛС и ХСН состояние системы гемостаза характеризовалось наличием ДВС-синдрома в стадии выраженной декомпенсации, в то же время на локальном органном уровне наблюдалось резкое снижение компенсаторных возможностей вторичного фибринолиза.



Сравнительный анализ динамики содержания «продуктов» деградации фибриногена и фибрина у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ХЛС и ХСН: • – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2

4. Определение дисбаланса между активностью микротромбообразования и вторичным органным фибринолизом можно считать маркером развития ХСН у больных ХОБЛ.

Литература

1. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. Легочное сердце. СПб., 1996.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М., 1999.
3. Соколов Е.И. и др. Динамика показателей системы гемостаза у больных хроническим легочным сердцем при хроническом обструктивном бронхите // Кардиология. 1996. № 5. С. 59 – 62.
4. Балуда В.П. и др. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика. Москва; Амстердам, 1999.
5. Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза. Минск, 1983.
6. Воробьев П.А. Актуальный гемостаз. М., 2004.