

УДК 616.23/.24-002.2-06:616.151.5-06:616.152.21

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-87-95

Для цитирования: Буланова А.А., Аксененко А.Э., Бобровникова А.С., Дудко Г.В., Слизевич Д.С., Букреева Е.Б., Шписман М.Н., Тютрин И.И. Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 87–95

Исследование реакции системы гемокоагуляции на тканевую гипоксию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Буланова А.А.¹, Аксененко А.Э.¹, Бобровникова А.С.¹, Дудко Г.В.²,
Слизевич Д.С.³, Букреева Е.Б.¹, Шписман М.Н.¹, Тютрин И.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Медико-санитарная часть № 2
Россия, 634041, г. Томск, ул. Бела Куна, 3

³ ООО «Меднорд-Техника»
Россия, 634029, г. Томск, ул. Белинского, 38

РЕЗЮМЕ

Введение. На сегодняшний день очень мало данных, касающихся исследований состояния системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В немалой степени это связано с отсутствием стандартизированных методов исследования системы гемостаза, а также с отсутствием единой функциональной пробы, позволяющей оценить полный цикл фибриногенеза в цельной крови.

Цель исследования. Разработка функциональной пробы для оценки в режиме реального времени (point of care test) гемостатического потенциала цельной крови у пациентов с ХОБЛ, основанной на стандартизированном тест-раздражителе, в качестве которого выступает тканевая гипоксия. Современный уровень клинико-лабораторной диагностики требует персонализации и проведения исследований системы гемокоагуляции в режиме point of care test, что позволяет выполнять низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ).

Материал и методы. Обследованы 10 пациентов с ХОБЛ и 10 здоровых добровольцев. В качестве стандартизированного тест-раздражителя была выбрана гипоксия. Создание условий гипоксии производилось с помощью курения одной стандартной сигареты (состав: смола 10 мг/сиг., никотин 0,7 мг/сиг., СО 10 мг/сиг.). Степень тканевой гипоксии оценивалась с помощью анализатора газов крови GASTAT-navi.

Результаты. Проведенное исследование показало, что в ответ на стандартный тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызываемая курением стандартизированной сигареты, выявлено два типа реакции гемостатического потенциала, зафиксированной как у пациентов с ХОБЛ, так и у здоровых добровольцев. Первый тип реакции, гиперкоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гиперкоагуляции на всех этапах фибриногенеза и усилением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц. Второй тип реакции, гипокоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гипокоагуляции, снижением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц.

✉ Буланова Анна Александровна, e-mail: anjuta107@gmail.com.

Заключение. Таким образом, тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызывает однотипный спектр изменений газового состава крови и системы гемокоагуляции как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОБЛ. Возможность оценки он-лайн всех этапов фибриногенеза дает возможность стратифицировать пациентов с ХОБЛ по типам реакции, что, безусловно, имеет важное диагностическое и прогностическое значение и в будущем позволит более персонализированно подходить к выбору тактики лечения.

Ключевые слова: ХОБЛ, пьезотромбоэластография, диагностика, гемостатический потенциал.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие системного воспалительного ответа, на основе которого формируются различные патофизиологические процессы, приводящие к внелегочным проявлениям болезни [1]. По данным многих авторов, системный воспалительный ответ активируется с самых ранних стадий болезни, и от его выраженности у некоторых пациентов зависят клинические проявления и эффективность терапии [2–4].

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт участия эндотелиальной дисфункции в развитии и поддержании системного воспалительного ответа при ХОБЛ. Эндотелий сосудов выполняет антикоагуляционную, антиагрегантную, фибринолитическую функции, кроме того, преимущественно для дыхательной системы обеспечивает обезвреживающую функцию (способствует выведению ксенобиотиков, сигаретного дыма в частности) [5]. Дисфункция эндотелия, обнаруживаемая уже на ранних стадиях ХОБЛ и усугубляющая гипоксемию и гипоксию тканей, оценивается по уровню таких активных молекул, как простагландин, оксид азота, фактор активации тромбоцитов, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена и др. [3, 5, 6]. J. Repine и соавт. [7, 8] в своем исследовании выявили повышение уровня циркулирующих CD8+-лимфоцитов, ИЛ-6, 8, 1b, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , лейкоцитарных молекул адгезии (сICAM-1), P-селектина и острофазовых белков, включая C-реактивный белок (СРБ) в крови пациентов с ХОБЛ как в период обострения, так и в период ремиссии.

По данным О.В. Лихонос и соавт., увеличение адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, сывороточного уровня тромбоксана В2, активности фактора Виллебранда пропорционально тяжести ХОБЛ, кроме того, сохраняется тромбоцитарная дисфункция даже на фоне базисной терапии при III и IV стадиях ХОБЛ [9].

И.Я. Цеймах с соавт. отмечали, что у пациентов с обострением ХОБЛ выявлена дисфункция эндотелия, индуцирующая увеличение агрегационной активности форменных элементов крови. В процессе исследования учеными была выявлена корреляционная связь между рядом показателей системного воспаления и активации гемостатических реакций: ФНО- α и тромбин-антитромбиновым комплексом, интерлейкином-6 и антигеном фактора Виллебранда. Отмечена более высокая частота тромбогенного полиморфизма фибриногена у больных ХОБЛ [10, 11]. Таким образом, оценка системного воспалительного ответа, степени эндотелиальной дисфункции и участия клеточного звена гемостаза играет важную диагностическую и прогностическую роль при ХОБЛ.

В условиях развития ХОБЛ наблюдается расстройство всех составляющих системы гемостаза. Как показано выше, факторы системы гемостаза являются реактантами острой фазы воспаления, в связи с чем воспалительные реакции, развивающиеся в легких, могут приводить к сдвигам в системе гемостаза [12, 13]. При ХОБЛ наблюдаются реологические и агрегационные нарушения, что отражает влияние гипоксии и гиперкапнии на мембрану клеток крови с уменьшением деформируемости эритроцитов и увеличением количества активирующихся тромбоцитов. Это, в свою очередь, приводит к нарушению кислородтранспортной функции крови и порочному кругу гипоксических изменений [14, 15]. Уже на ранних стадиях болезни развиваются системные нарушения сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев гемостаза с истощением антикоагулянтного резерва [16, 17].

К сожалению, данных, касающихся исследований состояния системы гемостаза и фибринолиза у пациентов с ХОБЛ, очень мало. Даже в таких регламентирующих лечение и диагностику ХОБЛ документах, как Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)), вопросу оценки состояния системы гемостаза и профилактике

нарушений уделено очень мало внимания. В небольшой степени это связано с отсутствием стандартизированных методов исследования системы гемостаза, а также с отсутствием единой функциональной пробы, позволяющей оценить полный цикл фибриногенеза в цельной крови. Нужно отметить, что появление единой функциональной пробы, стандартизированной по тест-раздражителю, могло бы явиться тем важным критерием, который бы позволил оценить динамику исследуемых звеньев в диагностических, лечебных и прогностических целях.

Цель исследования: разработка функциональной пробы для оценки в режиме реального времени (point of care test) гемостатического потенциала цельной крови у пациентов с ХОБЛ, основанной на стандартизированном тест-раздражителе, в качестве которого выступает тканевая гипоксия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из существующих на сегодняшний день тестов для оценки состояния системы гемостаза была выбрана низкочастотная пьезотромбоэластография (НПТЭГ), позволяющая сразу оценить агрегационную и адгезивную функции тромбоцитов, коагуляционный гемостаз и фибринолиз [18, 19]. НПТЭГ осуществляется с помощью аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» (ФСР 2010/09767 от 30.12.2010). Это первый и единственный в настоящее время отечественный пьезоэлектрический тромбоэластограф, позволяющий работать с цельной кровью, предназначенный для оперативного исследования свертывания крови и контроля за лечением его нарушений и обладающий на порядок большей информативностью, чем все мировые аналоги [18, 19].

Уровень современной клинико-лабораторной диагностики требует персонификации и приближения исследования системы гемостаза к «постели больного» с возможностью оценки получаемых результатов в режиме реального времени. НПТЭГ [18, 19] позволяет изучать все компоненты системы гемокоагуляции с использованием цельной крови в режиме point of care test в условиях влияния неизбежного стрессора – стандартной контактной активации, а также стандартного тест-раздражителя – тканевой гипоксии. НПТЭГ позволяет анализировать следующие показатели:

- t_1 – период реакции, мин. Время от начала исследования до достижения максимального снижения амплитуды НПТЭГ;
- ИКК – интенсивность контактной коагуляции, отн. ед. Показатель отражает преимуще-

ственно агрегационную активность тромбоцитов и других форменных элементов крови первой и второй фазы коагуляции (этапа предварительно зарождающегося сгустка);

- ИКД – интенсивность коагуляционного драйва, отн. ед. Показатель характеризует преимущественно протеолитический этап третьей фазы свертывания крови;

- КТА – константа тромбиновой активности, отн. ед. Критерий оценки интенсивности протеолитического этапа фибринообразования;

- ИПС – интенсивность полимеризации сгустка, отн. ед. Показатель оценивает в основном полимеризационный этап третьей фазы гемокоагуляции;

- МА – максимальная амплитуда сгустка, отн. ед.;

- t_3 – время достижения МА, мин. Время формирования фибрин-тромбоцитарного сгустка, показатель характеризует окончание процесса образования поперечношнитога фибринового сгустка, подвергнувшегося ретракции;

- ИТС – интенсивность тотального свертывания, отн. ед.;

- ИЛРС – интенсивность лизиса и ретракции сгустка, %;

- КСПА – коэффициент суммарной противосвертывающей активности, отн. ед.

На рис. 1 представлена пьезотромбоэластограмма здорового человека.

Исследование носит поисковый характер, и подобных ранее не проводилось, в связи с этим на данном этапе в работу были включены только 20 человек: 10 пациентов с ХОБЛ и 10 условно здоровых добровольцев. Все участники исследования были старше 40 лет, являлись злостными курильщиками (индекс пачек-лет более 20) и подписывали информированное согласие на участие в данном исследовании. Пациенты с ХОБЛ относились к группе С, согласно GOLD, 2016 [20], и на момент включения в исследование находились вне обострения, получали базисную терапию в объеме, соответствующем группе С (GOLD, 2016) [20]. Диагноз ХОБЛ был подтвержден соответствующей медицинской документацией. Здоровые добровольцы не имели на момент включения в исследование признаков каких-либо респираторных или иных заболеваний. В исследование на данном этапе были включены только мужчины.

Для оценки состояния различных функциональных систем организма в настоящее время применяются различные пробы с тест-раздражителями, в качестве которых используют как

лекарственные средства, так и воздействия (например, дозированная физическая нагрузка). Общеизвестным является тот факт, что любая функциональная система организма будет реагировать на гипоксию, в том числе и система гемостаза. Исходя из этого, в качестве стандартизированного тест-раздражителя была выбрана

гипоксия. Создание условий гипоксии производилось с помощью курения одной стандартной сигареты (состав: смола 10 мг/сиг., никотин 0,7 мг/сиг., СО 10 мг/сиг.). Степень тканевой гипоксии оценивалась с помощью анализатора газов крови GASTAT-navi (тест-полоски Sensor C, производитель Techno Medica, Япония).

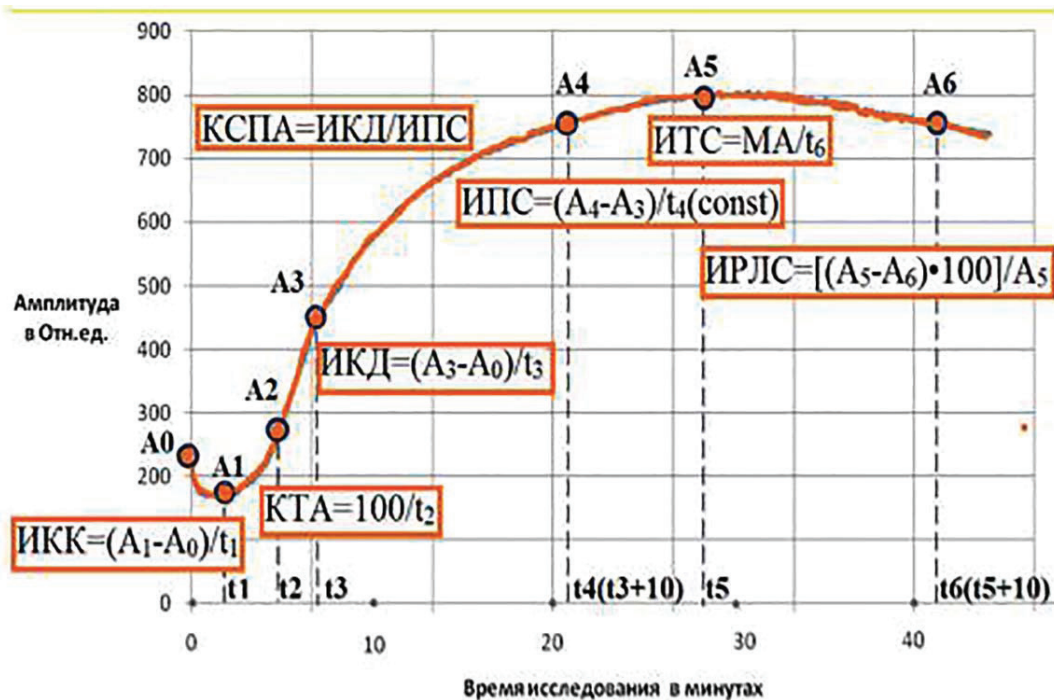


Рис. 1. Пьезотромбоэластограмма здорового человека

Перед исследованием все участники не курили, как минимум, 2 ч. Первоначально у каждого участника исследования проводился забор цельной крови из кубитальной вены без пережатия жгутом в объеме 1 мл, затем выполнялась тромбоэластография и оценка газового состава крови. Через 30 мин после забора крови каждый участник исследования выкуривал стандартизированную сигарету примерно в течение 7 мин. Сразу после этого производился повторный забор крови из кубитальной вены без пережатия жгутом в объеме 1 мл, далее сразу же выполнялась тромбоэластография и определение газового состава крови.

Оценка полученных результатов производилась с помощью программного обеспечения ИКС-ГЕМО-3. Все статистические расчеты производились в среде SPSS Statistis 15.0. В связи с тем, что исследование находится на начальном этапе, группы участников сравнительно небольшие. Показатели тромбоэластограммы и результаты газоанализа не подчиняются закону нормального распределения (проверка на нормальность проводилась по критерию Шапиро –

Уилка) и представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (25% и 75% соответственно, $[Q_1 - Q_3]$). Для оценки различий одноименных показателей между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна – Уитни, который позволяет выявлять различия в значениях параметра даже между малыми выборками и используется при сравнении показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения. Различия считались статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования установлено, что у пациентов с ХОБЛ при исходных показателях газового состава крови – $PCO_2 = 63,1$ [62,5–63,4], $PO_2 = 55,6$ [55,9–56,9], $SO_2 = 82,2$ [81,2–84,5] – наблюдаются хронометрическая гиперкоагуляция и структурная гипокоагуляция ($t_3 = 5,8$ [5,5–6,0] мин, ИКД = 43 [41–46] отн. ед.), что свидетельствует об усилении активности гемостатического потенциала (ИТС ≥ 18 , $t_3 \leq 5,7$ мин, ИКД ≥ 43 отн. ед., КТА ≥ 38 отн. ед.). Кроме того, при

ХОБЛ наблюдаются снижение суспензионной стабильности и усиление агрегационной активности форменных элементов крови ($t_1 = 1$ [0,8–1,1] мин, КТА = 38 [34–41] отн. ед.). Отмечена адекватная реакция противосвертывающей системы крови (КСПА = 2,5 [2,3–2,7]) на повышение коагуляционной активности в исследуемой группе. У здоровых добровольцев патологических изменений в состоянии системы гемостаза не выявлено ($t_1 = 1,8$ [1,6–2,0] мин, КТА = 28 [25–32] отн. ед., $t_3 = 9$ [7,8–9,6] мин, ИКД = 30 [27–36] отн. ед.).

В условиях проведения функциональной пробы выявлено два типа реакции гемостатического потенциала, зафиксированной как у пациентов с ХОБЛ ($PCO_2 = 71,8$ [70,2–73,4], $PO_2 = 66,4$ [62,8–67,5], $SO_2 = 87,6$ [86,7–87,9]), так и у здоровых добровольцев ($PCO_2 = 59,8$ [59,6–60,2], $PO_2 = 40,4$ [39,8–41,6], $SO_2 = 48,8$ [46,3–50,2]) на фоне идентичных изменений газового состава крови.

Первый тип реакции, гиперкоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гиперкоагуляции на всех этапах фибриногенеза и усилением коагуляци-

онной активности, у пациентов с ХОБЛ ($t_1 = 0,5$ [0,45–0,61] мин, КТА = 56 [52–61] отн. ед., $t_3 = 4,2$ [3,8–4,3] мин, ИКД = 60 [58–64] отн. ед.), что статистически значимо ($p < 0,05$) по сравнению с реакцией у здоровых лиц ($t_1 = 1,1$ [0,9–1,2] мин, КТА = 24 [21–31] отн. ед., $t_3 = 5$ [4,8–5,3] мин, ИКД = 38 [27–44] отн. ед.). Такой тип реакции наблюдается у 90% пациентов с ХОБЛ и 80% обследованных здоровых лиц.

Второй тип реакции, гипокоагуляционный, характеризуется формированием хронометрической и структурной гипокоагуляции у пациентов с ХОБЛ ($t_1 = 2,4$ [2,3–2,6] мин, КТА = 28 [24–30] отн. ед., $t_3 = 12$ [11,6–13] мин, ИКД = 30 [28–34] отн. ед.) и статистически значимым ($p < 0,05$) снижением коагуляционной активности на 25–30% по сравнению с реакцией у здоровых лиц ($t_1 = 2,6$ [2,5–2,8] мин, КТА = 24 [21–29] отн. ед., $t_3 = 10$ [8,6–12] мин, ИКД = 25 [22–26] отн. ед.). Такая реакция наблюдалась в 10% случаев пациентов с ХОБЛ и у 20% здоровых добровольцев.

На рис. 2 представлены различные виды тромбозаграмм.

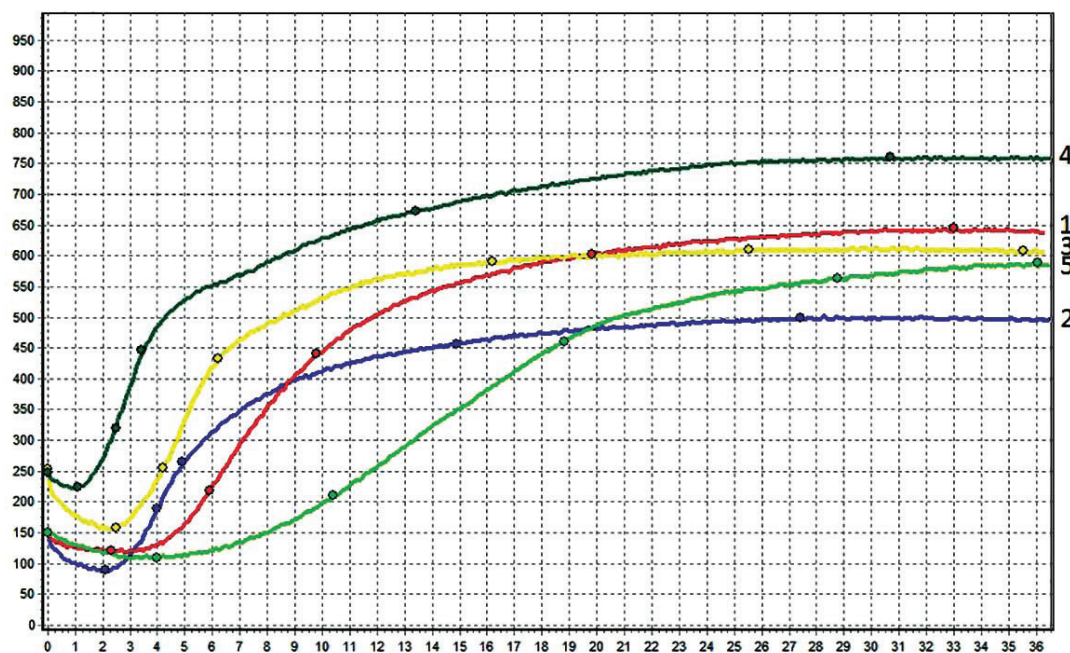


Рис. 2. Тромбозаграммы: 1 – здорового добровольца после курения (гиперкоагуляционный тип реакции гемостатического потенциала); 2 – здорового добровольца после курения (гипокоагуляционный тип); 3 – пациента с ХОБЛ до курения; 4 – пациента с ХОБЛ после курения (гиперкоагуляционный тип); 5 – тромбозаграмма здорового добровольца до курения

Степень изменений состояния системы гемокоагуляции в ответ на стандартный тест-раздражитель у пациентов с ХОБЛ статистически значимо ($p < 0,05$) выше на 20–30%, чем у здоровых лиц. Таким образом, здоровые лица реагируют на гипоксию менее активно, чем пациенты с ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

Динамическая оценка парциального напряжения кислорода, углекислого газа и сатурации (PO_2 , PCO_2 , SO_2) крови в режиме онлайн создает условия для разработки функциональной пробы.

Тест-раздражитель, в качестве которого выступает тканевая гипоксия, вызываемая курением стандартизированной сигареты, ведет к однотипному спектру изменений газового состава крови и системы гемостаза как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ХОБЛ. Следовательно, может рассматриваться в качестве универсального тест-раздражителя для оценки системы гемостаза.

Возможность оценки он-лайн всех этапов фибриногенеза, начиная от этапа инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и лизиса, с помощью низкочастотной тромбоэластографии позволяет оценить состояние всех звеньев системы гемостаза до и после функциональной пробы.

Полученная реакция сосудистого-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза позволяет стратифицировать пациентов с ХОБЛ по типу реакции гемостатического потенциала на тканевую гипоксию.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе авторов. Буланова А.А. – анализ и интерпретация данных, написание рукописи статьи. Аксененко А.Э. – проведение практической части исследования. Бобровникова А.С. – проведение практической части исследования. Дудко Г.В. – проведение практической части исследования. Слизевич Д.С. – анализ и интерпретация статистических данных. Букреева Е.Б. – окончательное утверждение для публикации рукописи, разработка концепции и дизайна. Шписман М.Н. – разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания. Тютрин И.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (регистрационный № 2882 от 28.11.2011).

ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких; под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2011: 567.
2. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014; 1 (85). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 14.03.2017).
3. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // *Intern Emerg Med*. 2013; 8 (7): 567–574. doi: 10.1007/s11739-011-0636-1.
4. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные // *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–11.
5. Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development // *Curr. Drug. Metab*. 2008; 9 (7): 661–667.
6. Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M., Ribeiro V., Duarte J.A., Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // *Rev. Port. Cardiol*. 2009; 28 (10): 1121–1151.
7. Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–357. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9611013>
8. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr*. 1994; 13: 224–231.
9. Лиханос О.В., Ягода А.В. Вазоактивные простаноиды и фактор Виллебранда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vazoaktivnye-prostanoidy-i-faktor-villebrandau-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih> (дата обращения: 14.03.2017).
10. Цеймах И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И., Мамаев А.Н., Строзенко Л.А., Филипенко М.Л., Карбышев И.А. Роль патологии системы гемостаза и генетических факторов тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Проблемы клинической медицины*. 2013; 1: 66–72.
11. Цеймах И.Я., Кореновский Ю.В., Костюченко Г.И., Момот А.П., Корнилова Т.А., Крамарь И.П., Шойхет Я.Н. Роль протеиназно-ингибиторного дисбаланса в патогенезе системного воспаления и активации сосудисто-гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 28 (1): 54–60.
12. Якушева Э.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Прокофьева Т.В. Гемокоагуляционные сдвиги при хрониче-

- ской обструктивной болезни легких // *Успехи современного естествознания*. 2008; 6: 160–161.
13. Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C. Thrombin generation: what have we learned? // *Blood Rev.* 2012; 26 (5): 197–203. DOI: 10.1016/j.blre.2012.06.001
 14. Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3 (1): 89–96.
 15. Костин В.И., Простакишина Ю.М., Шангина О.А., Солодилова Т.П. Агрегатное состояние крови у пожилых пациентов с ХОБЛ, страдающих депрессивными расстройствами // *Клиническая геронтология*. 2012; 18 (11/12): 21–24.
 16. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Строзенко Л.А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 18–23.
 17. Ferguson G.T., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007; 328: 1017–1022.
 18. Удут В.В., Соловьев М.А., Тютрин И.И., Бородулина Е.В., Дыгай А.М. Технология персонализированной антитромботической терапии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (S): 59–60.
 19. Удут В.В., Тютрин И.И., Соловьев М.А., Клименкова В.Ф., Малюгин Е.Ф., Карчагина О.С., Бородулина Е.В., Туренко А.В. Реалии и перспективы глобальных тестов в оценке функционального состояния про- и антикоагулянтной системы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (2): 162–165.
 20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016) [Electronic resource] / eds. M. Decramer, A. Agustí, J. Bourbeau et al. 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>

Поступила в редакцию 19.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

Буланова Анна Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

Аксененко Артем Эдуардович, ординатор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

Бобровникова Анна Сергеевна, ординатор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

Дудко Галина Васильевна, врач-терапевт, Медико-санитарная часть № 2, г. Томск.

Слизевич Дмитрий Сергеевич, специалист по медицинскому оборудованию, ООО «Меднорд-Техника», г. Томск.

Букреева Екатерина Борисовна, д-р мед. наук, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск.

Шписман Михаил Натанович, д-р мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

Тютрин Иван Илларионович, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Буланова Анна Александровна, e-mail: anjuta107@gmail.com.

УДК 616.23/.24-002.2-06:616.151.5-06:616.152.21

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-87–95

For citation: Bulanova A.A., Aksenenko A.E., Bobrovnikova A.S., Dudko G.V., Slizevich D.S., Bukreeva E.B., Shpisman M.N., Tyutrin I.I. Reaction of the hemocoagulation system to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (2): 87–95

Reaction of the hemocoagulation system to tissue hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Bulanova A.A.¹, Aksenenko A.E.¹, Bobrovnikova A.S.¹, Dudko G.V.², Slizevich D.S.³, Bukreeva E.B.¹, Shpisman M.N.¹, Tyutrin I.I.¹

¹ *Siberian State Medical University
2, Moskow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation*

² *Health-care unit 2
3, Str. Bela Kun, Tomsk, 634041, Russian Federation*

³ *Mednord-Technics LLC
38, Str. Belinsky, Tomsk, 634029, Russian Federation*

ABSTRACT

Background. Nowadays little data related to the hemostatic system and fibrinolysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are available. This is due to the lack of standardized methods for studying the hemostasis system, as well as to the lack of a single functional test that allows the evaluation of the complete fibrinogenesis cycle in whole blood.

Aim. The aim of our study was to develop a functional test capable of analyzing the blood gas composition in the “point-of-care test” method for the evaluation of the hemostatic potential in patients with COPD, based on a standardized test stimulus, which is tissue hypoxia. The current level of clinical and laboratory diagnostics requires personification and research of the hemo-coagulation system in real time (point-of-care test), which allows low-frequency piezotromboelastography (NVTEG) to be performed.

Materials and methods. NVTEG was chosen to estimate the state of the hemocoagulation system. Ten patients with COPD and 10 healthy volunteers were examined. Hypoxia was selected as a standardized test stimulus. Hypoxia conditions were caused by smoking one standard cigarette (composition: resin 10 mg/cig., nicotine 0,7 mg/cig., CO 10 mg/cig.). The degree of tissue hypoxia was assessed with the GASTAT-navi blood gas analyzer.

Results. The study has shown that in response to the standard test stimulus, which is the tissue hypoxia caused by smoking of a standardized cigarette, two types of haemostatic potential reaction were detected both in patients with COPD and healthy volunteers. The first type of reaction – “hypercoagulation” – is characterized by the formation of chronometric and structural hypercoagulation at all stages of fibrinogenesis and increased coagulation activity by 25–30% compared with the response in healthy individuals. The second type of reaction – “hypocoagulation” – is characterized by the formation of chronometric and structural hypocoagulation, a decrease in coagulation activity by 25–30% compared with the response in healthy individuals.

Conclusion. Test stimulus, which acts as tissue hypoxia, causes a uniform spectrum of changes in the blood gas composition and hemocoagulation system in both healthy volunteers and patients with COPD. The possibility of online assessment of all stages of fibrinogenesis makes it possible to stratify patients with COPD by type of reaction, which is certain to have an important diagnostic and prognostic value and in the future will allow a more personified approach for choosing the treatment tactics.

Key words: COPD, low-frequency piezotromboelastography, hemostatic potential, diagnostics.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkikh [Chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow, 2011: 567 (in Russian).
2. Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Ya.I., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Khendogina V.T. Markery sistemnogo vospaleniya i endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2014; 1 (85) URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/markery-sistemnogo-vospaleniya-i-endotelialnoy-disfunktsii-u-bolnyh-khronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh> (data obrashcheniya: 14.03.2017) (in Russian).
3. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R., Morjaria J.B. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // *Intern Emerg Med*. 2013; 8 (7): 567–574. doi: 10.1007/s11739-011-0636-1.
4. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Sistemnoe vospalenie i endotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v sochetanii s arterial'noy gipertenziey: obzor literatury i sobstvennyye dannyye [Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension: review of the literature and our own data] // *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–11 (in Russian).
5. Yang Q., Underwood M.J., Hsin M.K., Liu X.C., He G.W. Dysfunction of pulmonary vascular endothelium in chronic obstructive pulmonary disease: basic considerations for future drug development // *Curr. Drug. Metab*. 2008; 9 (7): 661–667.
6. Ribeiro F., Alves A.J., Teixeira M., Ribeiro V., Duarte J.A., Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness // *Rev. Port. Cardiol*. 2009; 28 (10): 1121–1151.
7. Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 341–357. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9611013>
8. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism // *J. Am. Coll. Nutr*. 1994; 13: 224–231.
9. Likhanos O.V., Yagoda A.V. Vazoaktivnyye prostanoidy i faktor Villebranda u patsientov s khronicheskoy

- obstruktivnoy boleznyu legkikh [Vasoactive prostanoids and von Willebrand factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease] // *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2010; 2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/vazoaktivnye-prostanoidy-i-faktor-villebranda-u-patsientov-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkikh> (data obrashcheniya: 14.03.2017) (in Russian).
10. Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Kostyuchenko G.I., Mamaev A.N., Strozenko L.A., Filipenko M.L., Karbyshev I.A. Rol' patologii sistemy gemostaza i geneticheskikh faktorov trombogenogo riska u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of the pathology of the hemostatic system and the genetic factors of thrombogenic risk in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 1: 66–72 (in Russian).
 11. Tseymakh I.Ya., Korenovskiy Yu.V., Kostyuchenko G.I., Momot A.P., Kornilova T.A., Kramar' I.P., Shoykhet Ya.N. Rol' proteinazno-ingibitornogo disbalansa v patogeneze sistemnogo vospaleniya i aktivatsii sosudisto-gemostaticeskikh reaktsiy u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of proteinase inhibitor imbalance in pathogenesis of systemic inflammation and vascular hemostatic reactions in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 28 (1): 54–60 (in Russian).
 12. Yakusheva E.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Prokof'eva T.V. Gemokoagulyatsionnye sdvigi pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Hemocoagulation shifts in chronic obstructive pulmonary disease] // *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 6: 160–161 (in Russian).
 13. Al Dieri R., de Laat B., Hemker H.C. Thrombin generation: what have we learned? // *Blood Rev*. 2012; 26 (5): 197–203. DOI: 10.1016/j.blre.2012.06.001
 14. Fimognari F.L., Scarlata S., Conte M.E., Incalzi R.A. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2008; 3 (1): 89–96.
 15. Kostin V.I., Prostakishina Yu.M., Shangina O.A., Solodilova T.P. Agregatnoe sostoyanie krovi u pozhilykh patsientov s KhOBL, stradayushchikh depressivnymi rasstroystvami [Blood aggregation in elderly patients with copd and depressive disorders] // *Klinicheskaya gerontologiya*. 2012; 18 (11/12): 21–24 (in Russian).
 16. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshev I.A., Strozenko L.A. Faktory trombogenogo riska u bol'nykh s obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease] // *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (12): 18–23 (in Russian).
 17. Ferguson G.T., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med*. 2007; 328: 1017–1022.
 18. Udut V.V., Solov'ev M.A., Tyutrin I.I., Borodulina E.V., Dygay A.M. Tekhnologiya personifitsirovannoy antitromboticheskoy terapii [Technology of personalized antithrombotic therapy] // *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78 (S): 59–60 (in Russian).
 19. Udut V.V., Tyutrin I.I., Solov'ev M.A., Klimenkova V.F., Malyugin E.F., Karchagina O.S., Borodulina E.V., Turenko A.V. Realii i perspektivy global'nykh testov v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya pro- i antikoagulyantnoy sistemy [Realities and prospects of global tests in assessing the functional state of the pro- and anticoagulant system] // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 159 (2): 162–165 (in Russian).
 20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016) [Electronic resource] / eds. M. Decramer, A. Agusti, J. Bourbeau et al. 2016. URL: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016>

Received March 19.2017

Accepted May 10.2017

Bulanova Anna A., PhD, Assistant of Internal Medicine Department of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Aksenenko Artem E., Hospital Physician of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Bobrovnikova Anna S., Hospital Physician of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Dudko Galina V., Doctor of Health-care unit 2, Tomsk, Russian Federation.

Slizevich Dmitriy S., Scientific Assistant, Medical Equipment Specialist, Mednord-Technics LLC, Tomsk, Russian Federation.

Bukreeva Ekaterina B., DM, Head of Internal Medicine Department of the Pediatric Faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Shpisman Michail N., DM, Head of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tyutrin Ivan I., DM, Professor of Anaesthesiology, Reanimatology and Intensive Care Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

(✉) **Bulanova Anna A.**, e-mail: anjuta107@gmail.com.