



Pathogenetic basics of the formation of thrombophilic conditions in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.A. ABDUGANIEVA¹, I.V. LIVERKO²

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Pulmonology and Tuberculosis

ARTICLE INFO

Article history:

Received April 2021

Received in revised form

20 April 2021

Accepted 15 May 2021

Available online

15 June 2021

Keywords:

chronic obstructive
pulmonary disease,
hypoxia,
smoking, endothelial
dysfunction,
predictor,
thrombophilia.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most common non-infectious diseases in the world. In the article, the authors carried out an analytical review of the literature data substantiating the development of thrombotic complications against the background of this pathology. The authors give as an evidence several mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease, such as hypoxia, systemic inflammation, oxidative stress, smoking, which can lead to activation of the body's coagulation system. Also, the article provides information on comorbid pathology, and its role in the development of hypercoagulable complications in chronic obstructive pulmonary disease.

2181-1415/© 2021 in Science LLC.

This is an open access article under the Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru>)

Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда тромбофилик ҳолатлар шаклланишининг патогенетик асослари

АННОТАЦИЯ

Калит сўзлар:

Сурункали обструктив
ўпка касаллиги,
гипоксия,
чекиш,
эндотелин дисфункцияси,
предиктор,

Сурункали обструктив ўпка касаллиги дунё миқёсида кенг тарқалган юқумли бўлмаган касалликлардан биридир. Мақолада муаллифлар томонидан адабиётларнинг қиёсий шарҳи ўтказилган бўлиб, бу касаллик фонида тромботик асоратлар ривожланишига олиб келувчи механизмлар таърифланган. Муаллифлар ўз фикрини тасдиғи сифатида

¹ PhD of medicine, Republican specialized scientific-practical medical center of pulmonology and tuberculosis. Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: e.abduganieva@gmail.com.

² Doctor of medicine, Republican specialized scientific-practical medical center of pulmonology and tuberculosis. Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: liverko@yandex.ru.

тромбофилия.

сурункали обструктив ўпка касаллигида мавжуд: гипоксия, тизимли яллиғланиш, чекиш каби механизмларни ва уларнинг гиперкоагуляцион ҳолатлар ривожланишидаги ўрни ва механизмини мисол тарзида келтирганлар. Шунингдек, мақолада коморбид ҳолатлар ҳақида ахборот келтирилиб, коморбид ҳолатларнинг тромботик асоратлар ривожланишидаги ўрни таърифланган.

Патогенетические основы формирования тромбофилических состояний у пациентов хронической обструктивной болезнью легких

АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

хроническая
обструктивная болезнь
легких,
гипоксия,
курение,
дисфункция эндотелия,
предиктор,
тромбофилия.

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире. В статье авторами проведен аналитический обзор литературных данных обосновывающих развитие тромботических осложнений на фоне данной патологии. Авторы приводят в аргумент несколько механизмов и их роль в развитии тромботических осложнений при хронической обструктивной болезни легких, таких как гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, курение, которые могут приводить к активизации коагуляционной системы организма. Также, в статье приведена информация о коморбидной патологии, и ее роли в развитии гиперкоагуляционных осложнений при хронической обструктивной болезни легких.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) одна из трех главных причин смерти в мире по данным систематического анализа причин смерти с 1990 по 2010 гг. [34].

Результаты многочисленных исследований показывают, что распространенность хронической обструктивной болезни легких в мире составляла 13,1% (10,2–15,6%, 95% ДИ), тогда как по континентам распространенность ХОБЛ составила: Европа – 12,4% (8,8–16,0%); Африка – 13,9% (12,0–15,9%); Америка – 13,2% (10,5–15,9%); Азия – 13,5% (10,0–16,0%) [31]. В исследовании Global Burden of Disease Study сообщается о 251 миллион случаев ХОБЛ в мире к 2016 г. [29].

Известно, что ХОБЛ является хроническим воспалительным заболеванием, с множеством экстрапульмональных системных эффектов [11]. При ХОБЛ имеется ряд механизмов способствующих формированию тромбофилических состояний и частому развитию тромбозов у данной группы пациентов, как осложнение основного заболевания [14].

Подробное изучение основных механизмов способствующих формированию тромбофилических состояний у пациентов ХОБЛ, может послужить основой

разработки мер профилактики и лечения жизнеугрожающих тромботических осложнений.

Гипоксия.

ХОБЛ часто сопровождается развитием гипоксии, особенно на поздних стадиях заболевания. Гипоксическая гипоксия, оказывая комплексное воздействие на организм, способна вызывать серьезные нарушения в коагуляционной системе [40]. В то же время состояние системы гемостаза при действии на организм гиперкапнической гипоксии у больных ХОБЛ изучено недостаточно полно [10].

При создании искусственной гипоксии в эксперименте, у крыс с помощью барокамеры, с увеличением продолжительности гипоксии усиливается степень гиперкоагуляционных сдвигов в коагуляционной системе [13].

В другом исследовании, опубликованном в 2010 году, определялась роль гипоксии у 22 больных стабильной ХОБЛ умеренной степени выраженности. Повышение интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови в данной категории пациентов подтвердилось повышением фрагментов активации протромбина 1 + 2, тромбин-антитромбинового комплекса, и интерлейкина-6 [14].

Системное воспаление

Высокая активность системного воспаления при ХОБЛ подтверждается наличием высоких уровней провоспалительных маркеров как в периоды обострений так и длительный период вне обострений [18, 28]. В исследовании (Чучалин А.Г. и соавт. 2015) были изучены факторы гиперкоагуляционной активности у пациентов в период обострения ХОБЛ. Полученные результаты свидетельствуют, что инфекционное воспаление у пациентов с обострением ХОБЛ ассоциируется с состоянием гиперкоагуляционной активности, на что указывает повышение в крови уровня тромбина у пациентов. Предполагается, что между маркерами системного воспаления и некоторыми показателями каскада коагуляции имеется сильная прямая корреляционная связь [12].

Существуют многочисленные исследования о воздействии системного воспаления у пациентов с ХОБЛ на развитие и степень выраженности атеросклероза коронарных артерий [16, 18, 28], создающий высокий потенциал к развитию тромбозов. Эта гипотеза подтверждается данными о повышении биомаркеров повреждения и дисфункции миокарда у пациентов госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, повышение этих биомаркеров признано независимым предиктором смертности от фатальных тромбогенных эпизодов [19, 36].

C.G. Donaldson и соавт. в своем исследовании установили что в когорте состоящих из 25 857 пациентов с обострением ХОБЛ, в течении 2 лет выявлено 1157 случаев жизнеугрожающих тромботических осложнений, из них 524 случая ИМ, 633 случая ишемического инсульта (1,1 и 1,4 случая на 100 пациентов в год) [21].

Дисфункция эндотелия

Эндотелий играет важную роль в гемостазе за счет своих антитромбогенных свойств. Дисфункция эндотелия при ХОБЛ развивается в ответ на длительное воздействие провоспалительных интерлейкинов на гликокаликс эндотелия сосудов и может быть пусковым механизмом для запуска гиперкоагуляционного

каскада [4]. Дисфункция эндотелия (ДЭ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, признанной дополнительным маркером субклинического атеросклероза [4]. Доказано, что при ряде заболеваний нарушение функции эндотелия тесно связано с изменениями процессов микроциркуляции [9].

Коморбидные заболевания

Одной из актуальных проблем при ведении пациентов с ХОБЛ остается коморбидная патология [3, 5, 15]. В среднем почти 2/3 больных ХОБЛ имеют ассоциированные коморбидные заболевания. По результатам Longitudinal Aging Study Amsterdam, из 2497 включенных в исследование пациентов с отличающимся базовым индексом заболеваний у 10,4% была установлена ХОБЛ, 69,4% из которых как минимум имели одно ассоциированное коморбидное заболевание из группы сердечно-сосудистой, онкологической и эндокринной патологии [23, 32].

Исследования Finkelstein J. (2009) указывают, что у 64% больных ХОБЛ имеется коморбидная патология в форме атеросклероза коронарных сосудов [25, 41], что повышает риск гиперкоагуляционных состояний. Ишемическая болезнь сердца, в основе которой в основном лежит атеросклероз коронарных артерий, имеет неблагоприятные исходы в форме острого инфаркта миокарда [22, 24], что делает коморбидность с ИБС предиктором тромботических осложнений у пациентов ХОБЛ.

В исследованиях имеются гипотезы, что в основе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений тромботического характера у пациентов с обострением ХОБЛ лежат несколько патогенетических механизмов: тахикардия, прокоагулянтное состояние системы коагуляции и наличие активного системного воспаления, высокая артериальная ригидность сосудов [43], а также прием системных глюкокортикостероидов [36, 42].

Другим механизмом усиления коагуляции при коморбидности с ИБС являются повышенные уровни антифосфолипидных факторов, что, стимулирует реакцию высвобождения и активацию прокоагулянтов из тромбоцитов, клеток эндотелия и кардиомиоцитов. Атеросклеротическое поражение стенок артерий, характерное для ИБС также вызывает повышенный синтез фибриногена, протромбина, фактора Хагемана и способствует прокоагулянтному состоянию крови [33], а гиперлиппротеинемия при ИБС может способствовать снижению активности антикоагулянтной системы гемостаза, путем адсорбции гепарина на поверхности форменных элементов крови и иммунных комплексов, а также за счет атеросклероза идет подавление синтеза и выделения клетками в кровь активатора плазминогена [42].

Высокая степень коморбидности ХОБЛ и ИБС [20], может указывать на общность патогенетических механизмов данных заболеваний [8], единых предикторах обеих патологий, таких как курение, гиподинамия, генетическая предрасположенность, старение популяции, и урбанизация [1, 27, 38].

Курение

Длительное курение приводит к значительным нарушениям компенсаторных механизмов гемостаза, которые проявляются процессами гиперкоагуляции [2]. Одной из причин тромбообразования у курильщиков является устойчивый ответ острой фазы, который сопровождается повышением уровня фибриногена, α_1 -антитрипсина, СРБ, а также плазменного уровня IL-6-цитокина, обладающего прокоагулянтной активностью [37]. Кроме того, при

курении нарушается фибринолитическая активность, что обусловлено снижением синтеза тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками и повышается функциональная активность тромбоцитов на фоне сокращения времени их жизни [26].

Одним из наиболее распространенных факторов риска тромбофилии является гипергомоцистеинемия. Курение способствует резкому повышению содержания гомоцистеина в крови, который вызывает эндотелиальную дисфункцию и повреждение эндотелия, увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикула, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток, оказывает протромботическое действие [6].

Установлено, что у животных, получавших никотин, время агрегации тромбоцитов в артериолах достоверно уменьшается. При этом было показано, что курение само по себе повышает фибринолитическую активность [30]. Учитывая тот факт, что курение является одним из ключевых предикторов ХОБЛ, можно сказать что данный механизм также вызывает у данной группы пациентов гиперкоагуляционную напряженность.

Оксидативный стресс

В исследовании Э.Р. Камаевой (2018) установлено, что ХОБЛ в периоде обострения сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов в тромбоцитах и снижением антиоксидантной защиты организма, а также наблюдается активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, выражающаяся в повышении спонтанной агрегации тромбоцитов, уровня фактора 4 тромбоцитов и фактора Виллебранда [7]. М. Айбар и соавт. (2010) обнаружили повышение уровня фибриногена, D-димера, фактора VIII и фактора Виллебранда при обследовании пациентов ХОБЛ вне обострения [17], напротив в исследовании Silva D.R. и соавт. (2012) уровень D-димера не отличался от такового у здоровых лиц [39].

Формирование тромбофилических состояний при ХОБЛ имеют различные механизмы формирования, изучение которых создаст возможность для разработки эффективных мер превентивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ:

1. Амиджанова Х.Г., Кауров Б.А. Старение, возраст зависимые болезни и некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая медицина. – 2011. – №3. – С. 21–26.
2. Арльт А.В., Ивашев М.Н., Савенко И.А. Влияние никотина на кровообращение мозга // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11-2. – С. 90–91.
3. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумапта // Лечащий врач. – 2013. – №9. – С. 143.
4. Виноградова Н.А. Гемореологические нарушения и их коррекция при ревматоидном артрите // Автореферат кандидата медицинских наук. Москва. – 2010. – С. 37.
5. Гинард К.Н. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня. // Новая медицина тысячелетия. – 2012. – С. 22–24.

6. Девина Е.А., Принькова Т.Ю., Таганович А.Д. Влияние n-ацетилцистеина на функциональную активность альвеолярных макрофагов, контактировавших с экстрактом сигаретного дыма, и показатели метаболизма активных форм кислорода и азота // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. серыя медыцынскіх навук. – 2010. – №4. – С. 72–79.
7. Камаева Э.Р. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при хронической обструктивной болезни легких // Автореф. дис. канд. мед.наук. Уфа. – 2018. – С. 47.
8. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прощаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 21 (4). – С. 12–17.
9. Куваев В.С., Богданова Ю.В., Селихова М.А., Купаев В.И., Давыдкин И.Л. Микроциркуляторные нарушения у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ // Практическая Медицина. – 2013. – №5. – С. 24–28.
10. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г., Усынин В.В. Влияние гипоксически-гиперкапническогопрекондиционирования на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. (3). – С. 27–32.
11. Лаптева Е.А., Лаптева И.М., & Харевич О.Н. (2013). Системные эффекты хронической обструктивной болезни легких на этапах её прогрессирования. Казанский медицинский журнал, 94 (5). – С. 605–609.
12. 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. – № 12. – С. 18–23.
13. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия. Бюллетень СО РАМН. Том 30. №2. – 2010. – С. 131–135.
14. Шелест Е.А. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом и тромбофилиями // Автореф. дис. д-ра мед.наук. Москва – 2015. – С. 47.
15. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т.: 29. – № 1. – С. 7–9.
16. Ahlehoff O., Lindhardsen J., Gislason G.H., Olesen J.B., Charlott M., Skov L., Torp-Pedersen C., Hansen P.R. Prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with psoriasis: a cohort study using Danish nationwide registries // BMC Cardiovascular Disorders. – 2012. – Vol. 12. – P. 79.
17. Aibar M.A., Laborda K., Conget F., Cornudella R. Hypercoagulability state and endotelial injury in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. // An. Sist. Sanit. Navar. – 2010. – Vol. 33 (1). – PP. 43–50.
18. Breda L., Di Marzio D., Giannini C., Gaspari S., Nozzi M., Scarinci A., Chiarelli F., Mohn A. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and

intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Research in Cardiology*. – 2013. – Vol. 102, № 1. – PP. 63–71.

19. Chang C.L., Robinson S.C., Mills G.D., Sullivan G.D., Karalus N.C., Mc Lachlan J.D., Hancox R.J. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD // *Thorax*. –2011. – Vol. 66. – PP. 764–768.

20. De Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study) // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. – 2012. – Vol. 7. – PP. 679–686.

21. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Hubbard R.B., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. – 2010. – Vol. 137 (5). – PP. 1091–1097.

22. Eisen A., Bhatt D.L., Steg P.G., et al. Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients with Coronary Artery Disease: Insights from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // *J Am Heart Assoc*. – 2016. – Vol. 5 (10). – P. e004080.

23. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur Respir J*. – 2008. – Vol.31. – PP. 204–212.

24. Ferrari R., Abergel H., Ford I., Fox K.M., Greenlaw N., Steg P.G., Hu D., Tendera M., Tardif J.C. CLARIFY Investigators. Gender and age-related differences in clinical presentation and management of outpatients with stable coronary artery disease // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – PP. 2938–2943.

25. Finkelstein J, Cha E, Scharf S.M. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. –2009. – Vol. 4. – PP. 337–349.

26. Fuster V., Chesebro J.H., Frye R.L., Elveback L.R. Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy // *Circulation*. – 1981. – V. 63. – PP. 546–551.

27. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respir Res*. – 2010; – № 11 (1). – P. 63.

28. Gargiulo P., Marsico F., Parente A., Paolillo S., Cecere M., Casaretti L., Pellegrino A.M., Formisano T., Fabiani I., Soricelli A., Trimarco B., Perrone-Filardi P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 170, № 3. – PP. 286–290.

29. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. – 2016. – V. 390, – Issue 10. – PP. 1211–1259.

30. Hata J., Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia // *Circ J*. – 2013. – Vol. 77. – P. 1923–1932.

31. Ignacio B., Isidro D., Patricia B., Francisco Casas-Maldonado, Marc Miravittles. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *European Respiratory Journal*. – 2019. – 54 (1) 1900610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2019.

32. Lee H.M., Le H., Lee B.T., Lopez V.A., Wong N.D. Forced vital capacity paired with Framingham Risk Score for prediction of all-cause mortality // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 36. – PP. 1002–1006.
33. Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Risk factors for venous thrombosis current understanding from an epidemiological point of view // *Br J Haematol.* – 2010. – Vol. 149. – PP. 824–833.
34. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* – 2013–2013. – 380. – PP. 2095–128.
35. Mc Allister D.A., Maclay J.D., Mills N.L., Leitch A., Reid P., Carruthers R., O'Connor J., Mc Alpine L., Chalmers G., Newby D.E., et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD // *Eur Respir J.* – 2012. – Vol. 39. – PP. 1097–1103.
36. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – PP. 505–511.
37. Newby D.E., Witherow F.N., Wright R.A., Bloomfield P., Ludlam C.A., et al. Hypercholesterolaemia and lipid lowering treatment do not affect the acute endogenous fibrinolytic capacity in vivo // *Heart.* – 2002. – V.87(1). – PP. 48–53.
38. Patel A.R.C., Donaldson G.C., Mackay A.J., Wedzicha J.A., Hurst J.R. The impact of ischemic heart disease on symptoms, health status, and exacerbations in patients with COPD // *Chest.* – 2012. – Vol.141. – PP. 851–857.
39. Silva D.R., Coelho A.C., Gazzana M.B., Menna Barreto S.S., Knorst M.M. D-dimer levels in stable COPD patients: a case-control study // *COPD.* – 2012. – Vol. 9 (4). – PP. 426–31.
40. Singh Bh. Thrombo-embolic phenomena at high altitude // *Indian J. Surg.* 1977. – 36. 496
41. Tsiligianni I.G., Kosmas E., Van der Molen T., Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task // *Curr Drug Targets.* – 2013. – Vol. 14(2). – PP. 158–176.
42. Undas A., Kaczmarek P., Sladek K., Stepień E., Skucha W., Rzeszutko M., Gorkiewicz-Kot I., Tracz W. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment // *ThrombHaemost.* – 2009. – Vol. 102. – PP. 1176–1182.
43. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J Am CollCardiol.* – 2010. – Vol. 55. – PP. 1318–1327.