

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Алексеева Е.П.¹, Карзакова Л.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова Минобрнауки России», Чебоксары, e-mail: luizak58@mail.ru

Работа посвящена изучению особенностей системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Обследованы 116 больных, госпитализированных в пульмонологическое отделение при обострении заболевания. Помимо общепринятого комплекса исследований, проведено исследование показателей системы гемостаза с использованием рутинных методов исследования дважды: до назначения лечения и в конце стационарного курса лечения. В качестве контрольных использовали показатели 40 практически здоровых лиц, имеющих сходные с группой больных демографические и гендерные характеристики. В результате проведенного исследования у пациентов с обострением ХОБЛ было обнаружено повышение в крови уровня фибриногена, времени растворения фибринового сгустка в эуглобулиновом тесте исследования фибринолитической активности крови, что является свидетельством повышения тромбообразования у больных. Кроме того, у больных было обнаружено увеличение протромбинового времени и нормализованного соотношения в «Парус»-тесте, что соответствует активации антикоагулянтных свойств крови. Выявленные изменения в гемостазе у больных коррелировали со снижением бронхиальной проходимости и рутинных показателей крови, связанных с воспалением. В процессе стационарного лечения не происходило нивелирования выявленных изменений в гемостазе, за исключением исходно повышенного уровня фибриногена, который снижался и сравнивался с уровнем группы здоровых лиц. Полученные результаты исследования свидетельствуют о разнонаправленных изменениях в системе гемостаза, связанных с обострением ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, гемостаз, фибринолиз, тромбообразование.

FEATURES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Alekseeva E.P.¹, Karzakova L.M.¹

¹FGBOU VO «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov Ministry of Education and Higher Science of Russia», Cheboksary, e-mail: luizak58@mail.ru

The work is devoted to the study of the features of the hemostasis system in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 116 patients hospitalized in the pulmonological department with exacerbation of the disease were examined. In addition to the generally accepted set of studies, the hemostasis system indicators were studied using routine research methods twice: before the appointment of treatment and at the end of the inpatient course of treatment. The indicators of 40 practically healthy individuals with demographic and gender characteristics similar to the group of patients were used as control indicators. As a result of the study, an increase in the level of fibrinogen in the blood, the time of dissolution of the fibrin clot in the euglobulin test of the study of fibrinolytic activity of the blood was found in patients with exacerbation of COPD, which is evidence of increased thrombosis in patients. In addition, an increase in prothrombin time and normalized ratio in the «ProC global» test was found in patients, which corresponds to the activation of anticoagulant properties of blood. The revealed changes in hemostasis in patients correlated with a decrease in bronchial patency and routine blood parameters associated with inflammation. During inpatient treatment, there was no leveling of the detected changes in hemostasis, with the exception of the initially elevated fibrinogen level, which significantly decreased and was compared with the level of the group of healthy individuals. The obtained results of the study indicate multidirectional changes in the hemostasis system associated with exacerbation of COPD

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, fibrinolysis, thrombosis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей по значимости причиной смерти и пятой причиной инвалидности во всем мире [1]. ХОБЛ характеризуется стойкими респираторными симптомами и прогрессирующей обструкцией воздушного потока.

Фактором риска и основной причиной данного заболевания является табакокурение [2]. В связи с известными литературными данными о влиянии табакокурения на систему гемостаза и высокой частотой распространенности тромбоэмболических осложнений у больных ХОБЛ [3] большой интерес представляет исследование показателей системы гемостаза у больных ХОБЛ, результаты которого позволили бы уточнить патогенетические механизмы ХОБЛ.

Цель исследования – изучить особенности системы гемостаза у больных ХОБЛ.

Материал и методы исследования. В исследование отбирались больные, которые проходили лечение в пульмонологическом отделении Республиканской клинической больницы Минздрава Чувашии по поводу обострения ХОБЛ. Диагноз ставили в соответствии с рекомендациями программного документа по диагностике и лечению ХОБЛ – GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease), постоянно пересматриваемого и дополняемого (последний обновленный вариант GOLD издан в 2021 г.) [4]. При этом ориентировались на основной диагностический критерий ХОБЛ – снижение индекса Тиффно – отношение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ниже 70% после ингаляции бронхолитика сальбутамола. Обострение ХОБЛ устанавливали на основании усиления кашля, одышки и увеличения объема или гнойности мокроты. При отборе пациентов руководствовались следующими критериями включения: 1) ХОБЛ I и II стадии: ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ в сочетании с $ОФВ_1 \geq 80\%$ для больных GOLD1 и $50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ для больных GOLD2); 2) отсутствие в анамнезе фактов применения антибиотиков, глюкокортикостероидов в течение 2 недель до начала исследования; (3) информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Критериями исключения служили: профессиональные болезни, связанные с вдыханием токсичных веществ, GOLD3 и GOLD4, микобактериальная инфекция, бронхоэктазы, неврологические заболевания, дисфункции органов сердечно-сосудистой системы, печени и почек, психические заболевания, сахарный диабет, когнитивные нарушения. В клиническое исследование были включены 116 пациентов (92 мужского и 24 женского пола). Средний возраст – $56,9 \pm 8,28$ года. Протокол исследования пациентов включал: исследование физикального статуса, общеклинические лабораторные тесты, инструментальные исследования органов дыхания (спирометрия, рентгенография, бронхоскопия, по необходимости бронхография), исследование системы гемостаза с помощью рутинных методов, используемых в клинической практике [5].

Отобранным для исследования больным определяли степень тяжести в соответствии со спирометрической классификацией GOLD 2011 г. [6]. Все больные имели обострение ХОБЛ. Наличие обострения и степень обострения (легкую, среднетяжелую и тяжелую) устанавливали по критериям N.R. Anthonisen [7]. Определяли тип обострения (I – инфекционный и II –

неинфекционный), степень одышки по 4-балльной шкале Британского Совета по проведению научных исследований в области медицины – mMRC, тяжесть состояния с помощью интегрального индекса ADO [8], индекс курильщика. В комплекс показателей гемостазиограммы были включены следующие показатели: фибриноген, фибринолитическая активность крови (ФАК), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), «Парус»-тест. Кровь для исследования забирали натощак путем пункции локтевой вены. Для стабилизации крови использовали буферированный 3,8%-ный раствор цитрата натрия. Соотношение объемов крови и цитрата натрия составляло 9:1. Исследование проводили в момент поступления в стационар до назначения лечения и в конце стационарного лечения, в среднем на 14-й день от момента госпитализации. После проведения оценки исходных клинических и функциональных показателей, забора биосубстратов для лабораторного исследования всем больным назначали медикаментозную терапию. В процессе стационарного лечения пациенты получали антибактериальную, бронхолитическую и муколитическую терапию.

Статистическая обработка была проведена с использованием электронной программы «Statistica 10». Предварительно проводили проверку значений показателей на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При установлении нормального типа распределения частностей выборки показателей данные представляли в виде средней арифметической величины (M) со среднеквадратичным отклонением (SD), при этом для оценки статистически значимых различий между показателями независимых групп использовали t-критерий Стьюдента, а между показателями зависимых групп – парный критерий Стьюдента. При асимметричном распределении значений показателей данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха значений (P₂₅ – P₇₅) и применяли непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна–Уитни для оценки различий значений показателей в независимых группах и критерий Вилкоксона – в зависимых группах. Для сравнения значений дихотомических показателей использовали критерий χ^2 («кси квадрат») для четырехпольных таблиц. В качестве контрольных значений служили показатели 40 практически здоровых лиц, имеющих сходные с группой обследованных больных демографические и гендерные характеристики. В исследование включали лишь тех пациентов и здоровых лиц, которые подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании Местного этического комитета, функционирующего на медицинском факультете ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены демографические, клинико-функциональные характеристики пациентов обследованной группы.

Таблица 1

Демографическая и клинико-функциональная характеристика группы больных ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа (здоровые)	Больные ХОБЛ	
Количество	40	116	
Пол (мужчина/женщина)	31/9	92/24	NS
Курящие / прекратившие табакокурение / не курящие	5/13/22	49/57/10	$\chi^2 < 0,001$
Возраст (года)	53,6±6,7	56,9±8,28	NS
Индекс курения (пачка/год)	8,2±2,2	21,8±6,7	$p < 0,001$
ОФВ ₁ *	99,6±10,5	58,4±8,9	$p < 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ*	97,5±10,8	65,2±9,34	$p < 0,001$
МОС25*	102,1±11,1	48,24±17,96	$p < 0,001$
МОС50*	99,5±10,7	29,75±18,28	$p < 0,001$
МОС75*	94,2±12,3	26,10±17,74	$p < 0,001$
GOLD1/GOLD2	–	2/114	–
Тяжелое обострение, число больных (%)	–	53 (46%)	–
Среднетяжелое обострение, число больных (%)	–	54 (47%)	–
Легкое обострение, число больных (%)	–	9 (7%)	–
I тип обострения, число больных (%)	–	82 (71%)	–
II тип обострения, число больных (%)	–	34 (29%)	–
Одышка mMRC (баллы)	–	2,04±0,69	–
Индекс ADO (баллы)	–	3,11±0,44	–

Примечания: * – значения показателей определены после ингаляции бронхолитика сальбутамола и выражены в процентах от рассчитанных должных величин; p – степень статистически значимого различия количественных показателей в обследованных группах; χ^2 – степень статистически значимого различия качественных (категориальных) показателей в обследованных группах; NS – различие не достоверно ($p > 0,05$, $\chi^2 > 0,05$).

В обследуемой когорте больных было существенно больше курящих, индекс курения у всех больных был выше 10 пачка-лет. Спирометрические показатели, характеризующие проходимость дыхательных путей, указывали на значительное ограничение скорости воздушного потока в группе больных. 2 человека имели значения ОФВ₁ более 80% (GOLD1) и 114 человек – в пределах от 50% до 80% (GOLD2), что свидетельствовало о преобладании среди обследованных больных среднетяжелой ХОБЛ. В исследованной группе больных преобладали пациенты с тяжелым и среднетяжелым обострением, с I типом обострения заболевания. Контрольная группа не отличалась от группы больных по гендерно-возрастным параметрам.

Анализ результатов исследования выявил ряд существенных отклонений в показателях общего анализа крови в группе больных ХОБЛ относительно значений контрольной группы (табл. 2). В частности, у больных были повышены показатели скорости оседания эритроцитов

(СОЭ) и содержания лейкоцитов за счет увеличения абсолютного числа нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Основываясь на приведенных данных, можно думать, что обострение ХОБЛ ассоциировано с активацией воспалительного процесса, обусловленного инфекцией, в котором нельзя исключить и роль аллергического компонента, связанного с пролиферативной активностью эозинофилов.

Таблица 2

Статистически значимые различия в показателях гемограмм у больных ХОБЛ и здоровых

Показатель	Контрольная группа (здоровые) n=40	Больные ХОБЛ n=116	p _{m-w}
		До лечения	
	Me (P ₂₅ – P ₇₅)	Me (P ₂₅ – P ₇₅)	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,38 (4,3–6,8)	7,63 (5,1–10,1)	0,001
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3 (1–4)	5 (2–7)	0,01
Нейтрофилы палочкоядерные, ×10 ⁹ /л	0,17 (0,06–0,26)	0,43 (0,17–0,8)	0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, ×10 ⁹ /л	2,7 (1,7–3,6)	3,8 (1,9–5,8)	0,01
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,21 (0,11–0,38)	0,59 (0,52–0,62)	0,001
Эозинофилы, ×10 ⁹ /л	0,1 (0,05–0,25)	0,24 (0,21–0,51)	0,001
СОЭ, мм/ч	5 (3–8)	19 (6–23)	0,001

Примечания: p_{m-w} – степень статистически значимых различий показателей больных относительно группы здоровых по критерию Манна–Уитни.

В результате изучения показателей гемостазиограмм, определенных при поступлении больных в стационар, выявлен ряд отличий от показателей здоровых лиц (табл. 3).

Таблица 3

Показатели системы гемостаза у больных ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа (здоровые) n=40	Дни стационарного лечения	Больные ХОБЛ n=116	p _{m-w}
			Me (P ₂₅ –P ₇₅)	
Фибриноген, г/л	3,4 (2,1–4,2)	До лечения	4,38 (3,8–6,2)	0,001
		14-й день	3,69 (2,9–4,3) ^{***}	NS
ФАК, мин	212 (162–252)	До лечения	245 (190–353)	0,01
		14-й день	239 (190–310)	0,01
ПТВ, с.	15,1 (13,0–17,2)	До лечения	16,2 (14,1–21,9)	0,01
		14-й день	17,1 (15,0–24,4)	0,001
АЧТВ, с.	32,6 (24,1–39,1)	До лечения	36,8 (27,2–41,4)	NS
		14-й день	37,4(28,4–42,1)	NS
«Парус»-тест, НО	0,83 (0,7–0,92)	До лечения	0,97 (0,87–1,13)	0,001
		14-й день	0,90 (0,75–1,2)	0,05
ТВ, с.	16,8 (15,1–20,6)	До лечения	17,3 (13,7–21,2)	NS

		14 день	17,8 (13,4–21,8)	NS
--	--	---------	------------------	----

Примечания: ФАК – фибринолитическая активность крови, ПТВ – протромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ – тромбиновое время, НО – нормализованное соотношение; p_{m-w} – степень статистически значимых различий показателей больных относительно группы здоровых по критерию Манна–Уитни; звездочками обозначена степень статистически значимого изменения показателя больных в ходе лечения по критерию Вилкоксона (***) – $p < 0,001$).

Так, у больных были увеличены средние значения уровня фибриногена, ФАК, ПТВ и нормализованного соотношения (НО) в «Парус»-тесте. Фибриноген – фактор I в системе свертывания крови, под влиянием тромбина он превращается в фибрин, участвующий в тромбообразовании. К тому же он является белком острой фазы. Увеличение его содержания в крови повышает свертываемость крови и коррелирует с ростом тромботических осложнений. Показано, что уровни фибриногена в плазме крови повышены у курильщиков и еще больше повышаются во время обострения ХОБЛ под действием провоспалительных цитокинов [3]. Увеличение значения другого показателя системы гемостаза – ФАК, которая оценивается по времени растворения фибринового сгустка в эуглобулиновом осадке [5], свидетельствует об угнетении процессов фибринолиза, что, вероятнее всего, связано с избыточным содержанием фибриногена. Известно, что гиперфибриногенемия обуславливает торможение фибринолиза. Фибринолиз инициируется на фибриновых волокнах при превращении неактивного плазминогена (Plg) в плазмин (Pn), или фибринолизин, под действием тканевого активатора Plg (t-PA) и активатора Plg урокиназного типа (u-PA). Pn расщепляет фибрин. Однако есть биологически активные вещества, способные ослаблять фибринолиз. Это ингибитор активатора Plg-1 (PAI-1) и α_2 -антиплазмин (α_2 -AP). Первый из них способен подавлять активность t-PA и u-PA, второй – активность Pn. Наиболее значимым ингибитором фибринолиза считают PAI-1, изменения содержания которого связаны с рядом патологических состояний. В нескольких исследованиях сообщалось о связи между уровнями PAI-1 в сыворотке крови и мокроте у пациентов с ХОБЛ [9]. С учетом предполагаемого ингибирования репарации альвеолярного эпителия PAI-1 можно думать, что повышенные уровни ингибитора протеазы способствуют развитию патологии дистальных дыхательных путей. Уровни PAI-1 в мокроте были повышены у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ХОБЛ и здоровыми некурящими [10]. Авторы последнего исследования предположили, что уровни PAI-1 тесно связаны с активацией в макрофагах мокроты сигнального пути продукции провоспалительных цитокинов через индукцию активности ядерного фактора транскрипции NF- κ B в ответ на окислительный стресс. Таким образом, PAI-1 оказывает при ХОБЛ множественное влияние: не только угнетает фибринолиз, усиливая склонность к тромбообразованию, но и участвует в повреждении дистальных отделов респираторного тракта.

Выявленные у пациентов с обострением ХОБЛ изменения состояния фибринолиза и повышение уровня фибриногена могут быть вызваны влиянием курения и провоспалительных цитокинов, связанных с обострением ХОБЛ. Параллельно изменениям в системе гемостаза, свидетельствующим о повышенном тромбообразовании, срабатывают защитные антикоагулянтные реакции, способствующие снижению свертываемости крови, о чем свидетельствует увеличение ПТВ и НО в «Парус»-тесте. Удлинение ПТВ указывает на недостаточную активность «внешнего» пути свертывания крови, ключевым компонентом которого является фактор VII. При этом значения показателей АЧТВ и ТВ не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц, на основании чего можно думать о том, что факторы свертывания крови «внутреннего» пути и конечного этапа, связанного с системой «протромбин – тромбин», не страдают.

«Парус»-тест оценивается в условных единицах НО [5] и дает информацию об антикоагулянтной системе протеина С, состоящей из протеина S, связанной с мембранами эндотелия, и протеина С. Протеин S является кофактором протеина С. Протеины С и S разрушают активированные факторы Va и VIIIa.

Повышение НО, обнаруженное в группе обследованных больных, свидетельствует об активации системы протеина С и усилении разрушения факторов Va и VIIIa, что обуславливает гипокоагуляцию, подтверждением чего является и удлинение ПТВ. Повышение активности системы протеина С может быть вторичным, защитным механизмом в ответ на избыточное образование тромбина, который, как известно, является активатором неактивной формы протеина С [11]. Приведенные данные по изучению показателей гемостазиограмм у больных ХОБЛ свидетельствуют о сложных разнонаправленных механизмах изменений, происходящих в системе гемостаза. Другие исследователи также обнаружили тромбофилию при ХОБЛ: повышенные уровни факторов свертывания крови (факторы II, V, VII, X, D-димер и фибриноген) [12]. Под влиянием стационарного курса лечения уровень фибриногена значительно снижался и переставал отличаться от показателя здоровых лиц. Средние значения ФАК, ПТВ и НО «Парус»-теста оставались и в конце стационарного лечения на значениях, значительно превышающих показатели здоровых лиц.

В ходе корреляционного анализа выявлена связь показателей гемостазиограммы с функциональными показателями легких. Больше всего выявлено корреляционных связей у значения ФАК (табл. 4). В частности, данный показатель имел отрицательные связи с $ОФВ_1$, отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ и максимальной объемной скоростью (МОС75).

Уровень фибриногена также отрицательно коррелировал с $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Значения ТВ коррелировали положительно с ЖЕЛ, а ПТВ – отрицательно с $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. НО, вычисленное для результата «Парус»-теста, имело отрицательные связи с МОС25 и МОС50.

Таблица 4

Статистически значимые корреляционные связи показателей гемостазиограммы с функциональными показателями легких

Спирометрический показатель	Показатель гемостазиограммы	r_s	p_r
ЖЕЛ	ТВ	0,32	0,004
ОФВ ₁	Фибриноген	-0,37	0,001
	ФАК	-0,36	0,002
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	ПТВ	-0,21	0,03
	Фибриноген	-0,37	0,01
	ФАК	-0,41	0,001
МОС25	«Парус»-тест, НО	-0,30	0,022
МОС50	«Парус»-тест, НО	-0,33	0,027
МОС75	ФАК	-0,40	0,001

Примечания: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ТВ – тромбиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ФАК – фибринолитическая активность крови, МОС – максимальная объемная скорость, НО – нормализованное соотношение.

D.D. Sin представил данные о том, что уровень фибриногена связан с тяжестью бронхиальной обструкции [13]. Т.Н. Kim и соавторы получили убедительные данные о том, что более высокие уровни фибриногена (>350 мг/дл) ассоциированы с частыми обострениями и тяжестью ХОБЛ [14]. Из литературных данных следует, что вследствие изменений в системе гемостаза по типу повышенного тромбообразования при ХОБЛ увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [15]. Опубликованные М. Jankowski и соавторами данные о повышенных уровнях фрагментов протромбина, интерлейкина-6 (IL-6) и С-реактивного белка у больных ХОБЛ указывают на связь данной патологии с гиперкоагуляцией и хроническим системным воспалением [16]. Основываясь на данных о связи ХОБЛ с повышенными уровнями факторов свертывания крови и маркеров воспаления, авторы рассматривают системное воспаление как возможный механизм гиперкоагуляции. В связи с этим нами проведен корреляционный анализ между показателями гемостазиограммы и содержанием в крови палочкоядерных, сегментоядерных лейкоцитов в крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – рутинных показателей воспалительного процесса в организме (табл. 5). При этом наиболее тесная связь была обнаружена между уровнем фибриногена и числом сегментоядерных нейтрофилов, а показатель СОЭ не коррелировал ни с одним из изучаемых показателей системы гемостаза.

Таблица 5

Статистически значимые корреляционные связи показателей гемостазиограммы с показателями гемограммы

Иммунологический показатель	Показатель гемостазиограммы	r _s	p _r
Лейкоциты	ПТВ	0,29	0,003
	ФАК	0,24	0,012
	«Парус»-тест, НО	0,77	0,001
	ТВ	-0,31	0,004
Нейтрофилы палочкоядерные, абс.	ФАК	0,28	0,004
Нейтрофилы сегментоядерные, абс.	ПТВ	0,34	0,001
	Фибриноген	0,80	0,001
	«Парус»-тест, НО	0,27	0,017

Примечания: ПТВ – протромбиновое время, ФАК – фибринолитическая активность крови, ТВ – тромбиновое время, НО – нормализованное соотношение, абс. – абсолютное значение в 1 л.

Выводы

1. У пациентов с обострением ХОБЛ обнаружены разнонаправленные изменения в системе гемостаза: с одной стороны, повышение уровня фибриногена, увеличение времени растворения фибринового сгустка в эуглобиновом тесте определения ФАК, свидетельствующие об ингибции фибринолиза; с другой – увеличение ПТВ, НО в «Парус»-тесте, что характерно для активизации антикоагуляционных процессов в системе гемостаза.

2. Обнаруженные у пациентов с обострением ХОБЛ изменения в системе гемостаза не возвращались к норме к концу стационарного лечения, за исключением исходно повышенного уровня фибриногена, который существенно снижался в процессе стационарного лечения и сравнивался с показателем здоровых лиц.

3. Выявленные изменения в системе гемостаза у больных ХОБЛ коррелировали со спирометрическими показателями, характеризующими снижение бронхиальной проходимости, и рутинными лабораторными показателями воспаления.

Список литературы

1. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., López-Campos J.L., Ancochea J., Coebergh J.W., Soriano J.B. International trends in COPD mortality, 1995-2017. *The European respiratory journal*. 2019. vol. 54. no. 6. P. 1901791. DOI: 10.1183/13993003.01791-2019.
2. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2021. vol. 26. no. 6. P. 532-551. DOI: 10.1111/resp.14041.
3. Tapson V.F. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005. vol. 2. no. 1. P. 71-77. DOI: 10.1513/pats.200407-038MS.

4. Gupta N., Malhotra N., Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD - what's new and why. *Advances in respiratory medicine*. 2021. vol. 89. no. 3. P. 344-346. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0015.
5. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С. Камышникова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 720 с.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
7. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine*. 1987. vol. 106. no 2. P. 196-204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
8. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей. М.: Изд-во «Атмосфера», 2010. 160 с.
9. Waschki B., Watz H., Holz O., Magnussen H., Olejnicka B., Welte T., Rabe K.F., Janciauskiene S. Plasminogen activator inhibitor-1 is elevated in patients with COPD independent of metabolic and cardiovascular function. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017. vol. 12. P. 981-987. DOI: 10.2147/COPD.S128689.
10. Lazar M.H., Christensen P.J., Du M., Yu B., Subbotina N.M., Hanson K.E., Hansen J.M., White E.S., Simon R.H., Sisson T.H. Plasminogen activator inhibitor-1 impairs alveolar epithelial repair by binding to vitronectin. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2004. vol. 31. no. 6. P. 672-678. DOI: 10.1165/rcmb.2004-0025OC.
11. Preston R.J., Ajzner E., Razzari C., Karageorgi S., Dua S., Dahlbäck B., Lane D.A. Multifunctional specificity of the protein C/activated protein C Gla domain. *The Journal of biological chemistry*. 2006. vol. 281. no. 39. P. 28850-28857. DOI: 10.1074/jbc.M604966200.
12. Miller B.E., Tal-Singer R., Rennard S.I., Furtwaengler A., Leidy N., Lowings M., Martin U.J., Martin T.R., Merrill D.D., Snyder J., Walsh J., Mannino D.M. Plasma Fibrinogen Qualification as a Drug Development Tool in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Perspective of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarker Qualification Consortium. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016. vol. 193. no. 6. P. 607-613. DOI: 10.1164/rccm.201509-1722PP.
13. Sin D.D. Blood biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: is there a life beyond plasma fibrinogen? *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2019. vol. 23. no. 9. P. 963-964. DOI: 10.5588/ijtld.19.0427.
14. Kim T.H., Oh D.K., Oh Y.M., Lee S.W., Do Lee S., Lee J.S. Fibrinogen as a potential

biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of thoracic disease*. 2018. vol. 10. no. 9. P. 5260-5268. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.52.

15. Couturaud F., Bertoletti L., Pastre J., Roy P.M., Le Mao R., Gagnadoux F., Paleiron N., Schmidt J., Sanchez O., De Magalhaes E., Kamara M., Hoffmann C., Bressollette L., Nonent M., Tromeur C., Salaun P.Y., Barillot S., Gatineau F., Mismetti P., Girard P., Lacut K., Lemarié C.A., Meyer G., Leroyer C.; PEP Investigators. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA*. 2021. vol. 325. no. 1. P. 59-68. DOI: 10.1001/jama.2020.23567.

16. Jankowski M., Undas A., Kaczmarek P., Butenas S. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: links with inflammation and thrombin generation. *Thrombosis research*. 2011. vol. 127. no. 3. P. 242-246. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.005.