

ТРОМБОФИЛИИ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ВНУТРИСОСУДИСТОГО МИКРОСВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, АТЕРОТРОМБОЗОМ

Е.А. Шелест^{1*}, А.Е. Шуганов¹, Л.И. Патрушев², И.Н. Бокарев¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Цель. Определение интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), атеротромбозом (АТ) и тромбофилиями.

Материал и методы. В исследование было включено 115 пациентов: 37 пациентов с ХОБЛ (22 с тромбофилией, 15 без тромбофилии); 37 пациентов с АТ (23 с тромбофилией, 14 без тромбофилии); 41 пациент с ХОБЛ+АТ (24 с тромбофилией, 17 без тромбофилии). В контрольной группе было 53 практически здоровых человека (39 с тромбофилией, 14 без тромбофилии). Медиана возраста составила 62 (56,5; 69) года. Определяли показатели интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови: 4 фактор тромбоцитов (PF4), D-димер, XIIa-зависимый фибринолиз. Также проводили анализ на тромбофилии методом полимеразной цепной реакции, определяя фактор V Лейден (FVL), дефект молекулы протромбина (протромбин А-20210), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1-675) и дефект в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-677).

Результаты. Уровень PF4, D-димера статистически значимо выше, а фибринолитическая активность ниже у пациентов в группах ХОБЛ (103,5 МЕ/мл, 70 нг/мл, 650 сек, соответственно), АТ (127,1 МЕ/мл, 96,9 нг/мл, 850 сек, соответственно) и ХОБЛ+АТ (136,5 МЕ/мл, 106,5 нг/мл, 1148 сек, соответственно) при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Среди больных всех групп уровень PF4, D-димера и время XIIa-зависимого фибринолиза значимо выше в подгруппах пациентов с тромбофилией, чем у пациентов без тромбофилии ($p < 0,05$). У пациентов с двумя полиморфизмами и более интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови значимо выше, чем у пациентов с одним полиморфизмом ($p < 0,01$).

Заключение. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови повышается у пациентов с тромбофилией, атеротромбозом и ХОБЛ.

Ключевые слова: интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови, гемокоагуляция, тромбофилия, хроническая обструктивная болезнь легких, атеротромбоз.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):293–298

Thrombophilia and intensity of the intravascular microcoagulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, atherothrombosis

E.A. Shelest^{1*}, A.E. Shuganov¹, L.I. Patrushev², I.N. Bokarev¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

³ Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry. Miklukho-Maklaya ul. 16/10, GSP-7, Moscow, 117997 Russia

Aim. To study the intensity of the intravascular microcoagulation in patients with atherothrombosis (AT), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and thrombophilia.

Material and methods. 115 patients were enrolled into the study: 37 patients with COPD (22 with thrombophilia and 15 without thrombophilia); 37 patients with AT (23 with thrombophilia and 14 without thrombophilia); 41 patients with COPD+AT (24 with thrombophilia and 17 without thrombophilia). In the control group 53 healthy people (39 with thrombophilia and 14 without thrombophilia) were included. Median age was 62 (56.5, 69) years. The intensity of intravascular microcoagulation was measured: platelet factor 4 (PF4) by ELISA, D-dimer by ELISA, XIIa-dependent fibrinolysis (time). Polymerase chain reaction was used for detection of such thrombophilia parameters as Leiden mutation, prothrombin gene mutation 20210A, mutation in the gene of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).

Results. The level of PF4 and D-dimer was significantly higher while fibrinolytic activity was lower in COPD (103.5 ME/ml, 70 ng/ml, 650 s, respectively), AT (127.1 ME/ml, 96.9 ng/ml, 850 s, respectively) and COPD+AT (136.5 ME/ml, 106.5 ng/ml, 1148 s, respectively) groups as compared with the control group ($p < 0.05$). When analyzing the level of intravascular coagulation parameters in patients with thrombophilia and without it, levels of PF4, D-dimer and XIIa-dependent fibrinolysis (time) were significantly higher in thrombophilia subgroups among all patients ($p < 0.05$). In patients with thrombophilia levels of these parameters were significantly higher in those with two or more thrombophilia gene polymorphisms than with one ($p < 0.01$).

Conclusion. The intensity of intravascular microcoagulation increases in patients with thrombophilia, atherothrombosis and COPD.

Key words: intensity of the intravascular microcoagulation, coagulation, thrombophilia, chronic obstructive pulmonary disease, atherothrombosis.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):293–298

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sheleste@yandex.ru

Сведения об авторах:

Шелест Екатерина Алексеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Шуганов Александр Евгеньевич – аспирант РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Патрушев Лев Иванович – д.б.н., профессор, в.н.с. лаборатории биотехнологии Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Бокарев Игорь Николаевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1, зав. лабораторией гемостаза тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Введение

Тромбозы вносят существенный вклад в общую заболеваемость и смертность во всех возрастных группах, в связи с чем интерес к изучению тромбофилий неуклонно возрастает. Ежегодно 1 из 250 человек, живущих на Земле, погибает от тромбоза. Трое из тысячи живущих умирают от артериальных тромбозов, являющихся причиной острой ишемии жизненно важных органов. Почти у 25% населения мира в тот или иной период жизни возникают венозные тромбозы или легочная эмболия [1]. Основными причинами воз-

никновения тромбов, по мнению Р. Вирхова, являются повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и наличие повышенной предрасположенности организма человека к свертыванию крови. В то же время причину образования конкретного тромба понять чрезвычайно трудно, в связи с чем интерес к изучению тромбофилий неуклонно возрастает. В настоящее время тромбофилии выявляются почти у каждого шестого жителя нашей планеты [1]. Тромбофилия – это такая особенность организма, которая определяет его повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний, и которая чаще всего передается по наследству [1]. Следует подчеркнуть, что тромбофилия не является болезнью в общепринятом понимании и может не иметь клинических проявлений, что затрудняет ее своевременную диагностику, т.е. до развития первого эпизода тромбообразования [2,3]. В результате различного «провоцирующего» воздействия риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает [4]. Таким провоцирующим фактором может служить и хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ).

ХОБЛ по показателям заболеваемости и смертности занимает одно из ведущих мест в мире. Однако эти показатели в разных странах отличаются, но повсеместно продолжают увеличиваться [5]. При этом инфаркт миокарда является частой причиной смерти больных ХОБЛ, независимо от курения и других сердечно-сосудистых факторов риска. При обострении ХОБЛ увеличивается и риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), частота которых составляет около 15%, при этом большинство эпизодов обнаруживаются случайно, а клинически они протекали бессимптомно [5]. Несмотря на систематическое изучение ХОБЛ в нашей стране и за рубежом, многие аспекты патогенеза заболевания остаются недостаточно ясными.

Уже известно, что бронхиальное воспаление, гипоксия и оксидативный стресс у таких больных играют существенную роль в изменении интенсивности внутрисосудистого свертывания крови [6]. В связи с этим можно предполагать, что ХОБЛ может увеличивать риск развития тромбозов, а при наличии тромбофилии этот риск еще больше возрастает.

Ежегодно в мире регистрируют более 18 млн. случаев атеротромботических осложнений [7]. Нарушение мозгового кровообращения отмечается при поражении брахиоцефальных артерий, различные проявления ишемической болезни сердца (стабильная стенокардия, острый коронарный синдром) – при локализации атеротромбоза в коронарных артериях, а симптомами перемежающейся хромоты характеризуется локализация процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности [7]. Показатели интенсивности внутрисосу-

дистого свертывания крови повышаются при атеротромботическом поражении, что подтверждается многими исследованиями [8-12]. Тромбофилии являются бесспорным фактором риска развития венозных тромбозов и ТЭЛА, однако их роль в атеротромбозе продолжает изучаться.

Исследование интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови (ВСМК) и роли тромбофилий при ХОБЛ и атеротромбозе будет способствовать более детальному пониманию механизмов тромбообразования у таких больных, оптимизации лечения и профилактики.

Цель исследования - определить интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови при тромбофилиях у больных ХОБЛ и атеротромбозом.

Материал и методы

В исследование было включено 115 больных: 37 пациентов с ХОБЛ вне обострения; 41 пациент с сочетанием ХОБЛ вне обострения и атеротромбоза и 37 пациентов с атеротромбозом. Группу контроля составили 39 практически здоровых человек.

Диагноз ХОБЛ верифицировался на основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и лабораторно-инструментальных данных по рекомендациям GOLD (2014). В группы с атеротромбозом входили пациенты с ишемической болезнью сердца в форме стенокардии напряжения I-III ФК (по функциональной классификации Канадского общества кардиологов) и перенесенным острым инфарктом миокарда давностью более 6 мес. Диагноз был поставлен на основании данных анамнеза, ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, эхокардиографии и коронароангиографии.

Критериями исключения были хронические, онкологические и инфекционные заболевания, сахарный диабет.

На момент обследования пациенты с атеротромбозом, применявшие аспирин или его аналоги, не принимали препарат в течение 72 час, чтобы избежать искажения результатов.

Всем участникам проводился анализ на тромбофилии ПЦР-методом: фактор V Лейден (FVL), дефект молекулы протромбина (протромбин А-20210), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1-675) и дефект в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR-677). На основании результатов ПЦР-анализа изучаемые группы были разделены на подгруппы с тромбофилиями и без таковых.

У всех пациентов исследовались следующие показатели системы свертывания крови: четвертый фактор тромбоцитов PF4 (ELISA), Д-димер (ELISA), фибринолитическая активность (XIIa-зависимый фибринолиз в секундах).

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Группы	С тромбофилией	Без тромбофилии
ХОБЛ, n	22	15
Возраст, лет	62 (59; 66)	63 (58; 70)
Мужчины, n (%)	16(72,7)	11(73,3)
Атеротромбоз, n	23	14
Возраст, лет	61 (56; 68)	61 (55; 67)
Мужчины, n (%)	17(73,9)	11(78,6)
ХОБЛ+атеротромбоз, n	24	17
Возраст, лет	65 (59; 70)	63 (61; 69)
Мужчины, n (%)	17 (70,8)	11 (64,7)
Контрольная группа, n	39	14
Возраст, лет	62 (58; 69)	66,5 (59; 72)
Мужчины, n (%)	29(74,4)	11(78,6)

Данные представлены в виде Ме (25%;75%), если не указано иначе

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 [13]. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена как $p < 0,05$. Взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену (r). Данные представлены в виде Ме (25%;75%).

Результаты

Во всех группах исследования преобладали мужчины. Все группы исследования были сопоставимы между собой по возрасту (табл. 1).

При сравнении с контрольной группой уровни показателей интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов с тромбофилиями значимо превышали и возрастали следующим образом: «Здоровые → ХОБЛ → АТ → ХОБЛ+АТ» для PF4: 91,3 → 103,5 → 127,1 → 136,5 при норме до 95 МЕ/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой); для Д-димера: 60 → 70 → 96,9 → 106,5 нг/мл, при норме до 250 нг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Фибринолитическая активность у пациентов с тромбофилиями снижалась, а время лизиса увеличивалось соответственно: «Здоровые → ХОБЛ → АТ → ХОБЛ+АТ» 450 → 650 → 850 → 1148 сек, при норме времени лизиса 300-720 сек; $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов без тромбофилий с показателями лиц контрольной группы без тромбофилий отмечено их возрастание «Здоровые → ХОБЛ → АТ → ХОБЛ+АТ» 79,4 → 91,5 → 103,7 → 108,9 для PF4 при норме до 95 МЕ/мл; 51,1 → 61 → 72,5 → 79,3 для Д-димера при норме до 250 нг/мл), однако статистическая значимость этих различий начинала отмечаться лишь при сравнении пациентов контрольной группы и пациентов группы АТ ($p < 0,01$). Фибринолитическая активность у пациентов без тромбофилии менялась следующим образом: 422,5 → 450 → 620 → 815. Статистическая значимость при со-

поставлении пациентов без тромбофилий отмечается при сравнении контрольной группы с пациентами с ХОБЛ ($p = 0,015$) и ХОБЛ+АТ ($p < 0,001$).

Уровень PF4 был в пределах нормы только у контрольной группы и пациентов с ХОБЛ без тромбофилии. В тоже время уровень Д-димера у всех пациентов оставался в пределах нормы. Фибринолитическая активность отмечалась ниже нормы (увеличение XIIIa-зависимого фибринолиза в сек) у пациентов в группе АТ и ХОБЛ+АТ.

У больных с тромбофилиями повышен уровень PF4, Д-димера и снижена фибринолитическая активность по сравнению с больными без тромбофилии. Присоединение ХОБЛ и атеротромбоза также увеличивает уровень показателей, особенно среди пациентов с тромбофилиями.

Обнаружена положительная корреляция между показателями интенсивности внутрисосудистого свертывания крови (PF4, Д-димер и фибринолитическая активность), т.е. с увеличением одного показателя увеличивается и другой (рис. 1).

Рассмотрено влияние на уровень PF4, Д-димера и на фибринолитическую активность следующих факторов: пола, возраста, длительности ХОБЛ, курения, степени ХОБЛ, индекса массы тела и объема талии (ОТ).

Среди пациентов, включенных в исследование, было 83 мужчины и 32 женщины. Средний уровень PF4, Д-димера и фибринолитической активности между ними практически не отличается. Наличие самой тромбофилии также не имело никакой связи с полом.

Пациенты изучаемых групп были сопоставимы между собой и с контрольной группой по возрасту ($p > 0,05$). Медиана возраста пациентов составила 62 (56,5;69) года. С увеличением возраста увеличивались показатели интенсивности микросвертывания крови (PF4, Д-димера, фибринолиз) и снижалась фибринолитическая активность (увеличивается времени лизиса) ($r = 0,46$, $r = 0,46$, $r = 0,44$, $p < 0,001$) (рис. 2).

Пациенты не отличались между собой по длительности ХОБЛ ($p > 0,05$), которая не оказывала влияния на уровень показателей интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови.

Большинство пациентов имели среднюю и тяжелую степень ХОБЛ. Связи между степенью ХОБЛ и уровнем PF4, Д-димера, фибринолитической активностью не обнаружено ($p > 0,05$).

Все пациенты имели курение в анамнезе, а индекс курящего человека был > 10 пачка/лет. У пациентов между подгруппами с и без тромбофилии стаж курения значимо не различался. Влияние стажа курения на показатели интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови не отмечалось (PF4, Д-димер и эуглобулиновый лизис, соответственно, $r = -0,031$ и $p = 0,74$; $r = -0,036$ и $p = 0,70$; $r = 0,062$ и $p = 0,51$).

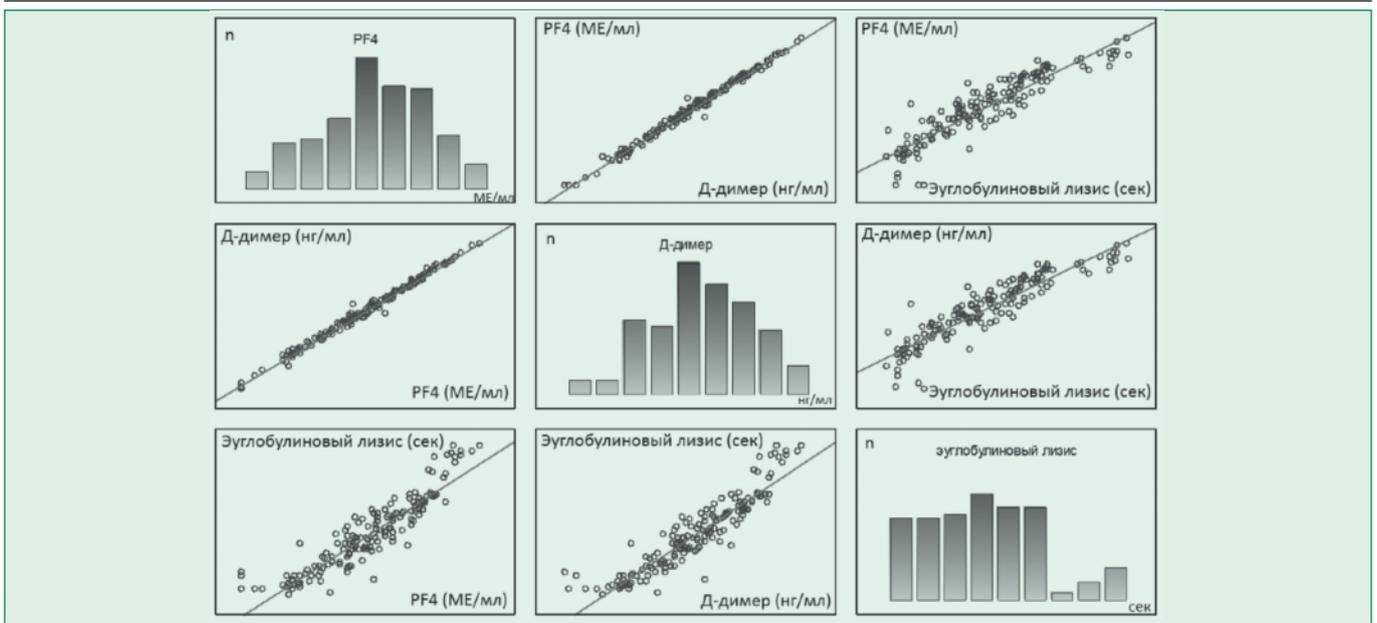


Рисунок 1. Корреляция между показателями интенсивности свертывания крови (пояснение в тексте)

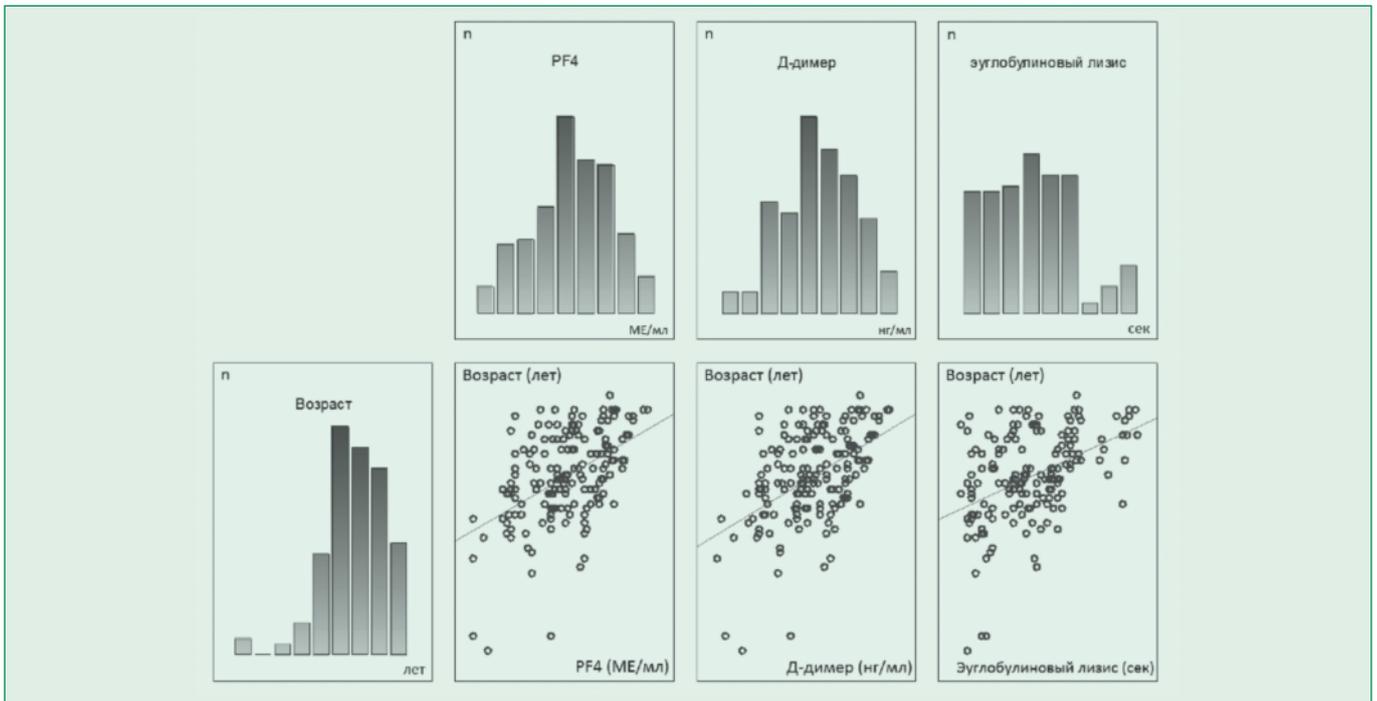


Рисунок 2. Корреляция между уровнем PF4, Д-димера, XIIIa-зависимым фибринолизом и возрастом больных (пояснение в тексте)

В группах с атеротромбозом и тромбофилиями инфаркт миокарда встречался несколько чаще, чем у пациентов без тромбофилий, но статистически разница оказалась не значимой ($p > 0,05$). Артериальная гипертония в той или иной степени отмечалась у всех пациентов. Большинство пациентов не имели отягощенного наследственного анамнеза.

Пациенты были сопоставимы между собой по индексу массы тела (ИМТ) и объему талии (ОТ) ($p > 0,05$). Обнаружена положительная связь между индексом массы тела, объемом талии и уровнем PF4 ($r = 0,44$,

$p < 0,001$ и $r = 0,32$, $p < 0,001$, соответственно), Д-димера ($r = 0,44$, $p < 0,001$ и $r = 0,31$, $p < 0,001$, соответственно) и эуглобулинового лизиса ($r = 0,41$, $p < 0,001$ и $r = 0,29$, $p = 0,0019$, соответственно). С увеличением ИМТ и ОТ увеличивался и уровень показателей интенсивности свертывания крови (рис. 3).

Среди тромбофилий были выбраны наиболее часто встречающиеся их типы: FVL, дефект молекулы протромбина (протромбин А-20210), PAI-1 (-675) и MTHFR (-677). Поскольку дефект молекулы FVL присутствовал в гетерозиготной форме у четырех больных

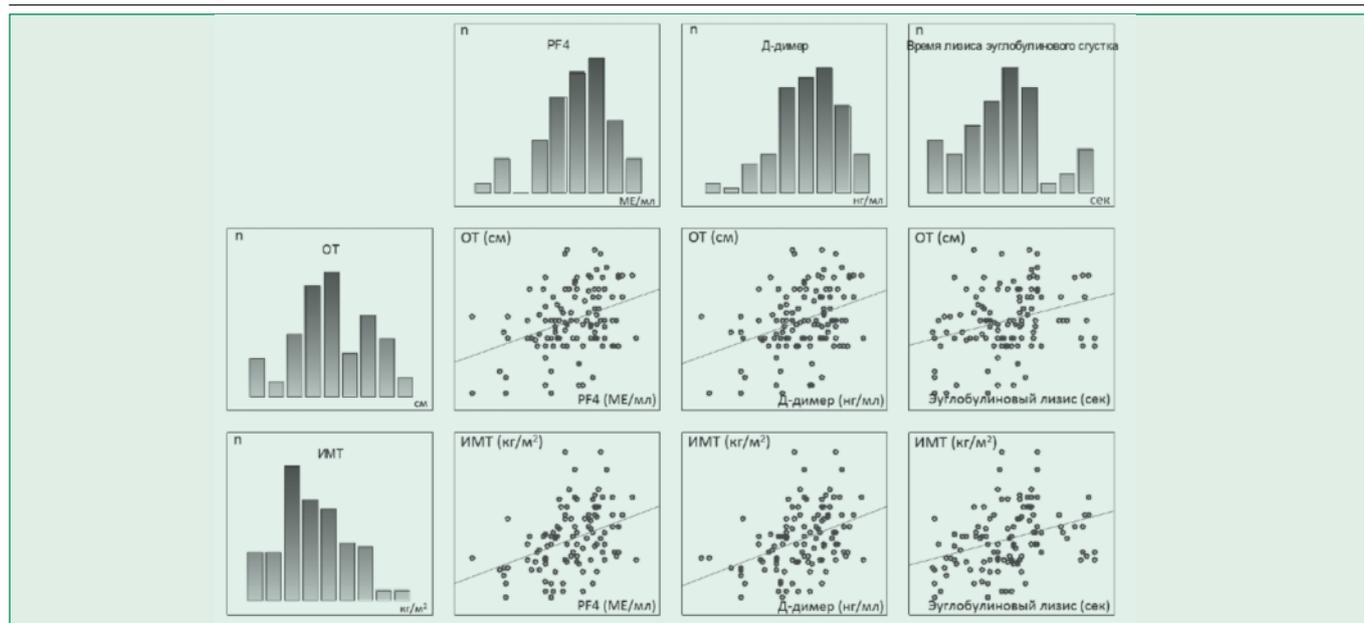


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния ИМТ, ОТ и показателей интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови (пояснение в тексте)

(2 в группе ХОБЛ и 2 в контрольной группе), а дефект протромбина в гетерозиготной форме – у 1 больного в группе ХОБЛ, представляется целесообразным разделение больных на две группы по количеству тромбофилий: с одной тромбофилией и двумя и более. Показатели интенсивности внутрисосудистого микросвертывания (PF4, Д-димер) были значимо выше, а фибринолитическая активность ниже у пациентов с несколькими тромбофилиями ($p < 0,05$).

Обсуждение

Постоянное обнаружение маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных и здоровых людей дает основание утверждать, что процесс ВСМК является естественным компонентом жизнедеятельности организма и существует постоянно [14]. Интенсивность постоянного ВСМК может быть различной. Показатели концентрации маркеров ВСМК, обнаруживаемые при популяционном обследовании здоровых людей, следует считать нормальными. Повышение интенсивности ВСМК может отмечаться при наличии хронических заболеваний, таких как атеротромбоз и хроническая обструктивная болезнь легких.

Среди показателей интенсивности внутрисосудистого свертывания крови можно выделить четвертый фактор тромбоцитов и Д-димер. О фибринолитической активности можно судить по XIIa-зависимому фибринолизу. Известно, что при хронической обструктивной болезни легких уровни этих маркеров повышаются особенно в период обострения. Wu J.F. и др. показали, что уровень PF4 при обострении ($2,32 \mu\text{g/L}$) статистически значимо выше, чем при стабильном течении ($1,85 \mu\text{g/L}$) и у контрольной группы ($1,29 \mu\text{g/L}$; $p < 0,05$) [15]. Li-

jun Miao показал на 70 больных ХОБЛ, что уровень Д-димера значимо повышается при обострении $0,57 \pm 0,75 \text{ мг/л}$ и незначительно – в период ремиссии $0,47 \pm 0,22 \text{ мг/л}$, по сравнению с контрольной группой $0,37 \pm 0,15 \text{ мг/л}$ (при норме до $0,5 \text{ мг/л}$) [16]. Фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции крови у пожилых пациентов с ХОБЛ достоверно ($p < 0,05$) снижена по сравнению с группой соматически здоровых лиц того же возраста и составляет в среднем $300,64 \pm 2,8$ мин против $260 \pm 7,55$ мин у доноров. Полученные данные позволяют предположить, что у пожилых пациентов с ХОБЛ на основании низких показателей фибринолитической активности эуглобулиновой фракции потенциал легочной ткани к фибринолизу при данной патологии чрезвычайно низок [17].

Показано повышение уровня PF4 и Д-димера при атеротромбозе. В тоже время фибринолитическая активность таких больных снижается. Dart A. и др. обнаружили, что время лизиса эуглобулинового сгустка может являться и маркером ишемической болезни сердца [18]. У пациентов с осложненным инфарктом миокарда отмечается снижение фибринолитической активности, в отличие от группы без осложнений, независимо от пола и возраста [19].

К независимым факторам риска развития артериальных и венозных тромбозов относятся генетические тромбофилии. Оценка интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом и тромбофилиями важна для понимания механизма тромбообразования при различных заболеваниях, роли тромбофилии в течении заболеваний, что позволит разработать профилактические мероприятия, улуч-

шающие качество жизни таких больных, возможно, избежать эпизодов тромбоза, а также более точно определить прогноз заболевания.

Заключение

Получены результаты, свидетельствующие о повышении интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови (4 фактор тромбоцитов, Д-димер, XIIa-зависимый фибринолиз) у пациентов с ХОБЛ, атеротромбозом и тромбофилиями, что, в основном, происходит за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза и снижения фибринолитической активности. В связи с этим таким пациентам целесообразно рекомендовать прием профилактической противотромботической терапии. Выявление повышенной интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у пациентов с тромбофилиями говорит о не-

обходимости проведения генетического анализа на тромбофилии. Пациенту следует настоятельно рекомендовать информировать лечащих врачей о наличии у него тромбофилии, что позволит медицинскому персоналу провести адекватные профилактические мероприятия в ситуациях, связанных с высоким риском тромбообразования. Следует также проводить мероприятия, направленные на снижение избыточной массы тела (соблюдение баланса энергзатрат и потребляемых калорий, диета), так как ожирение является фактором риска тромбообразования и может послужить провоцирующим фактором.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary embolism. Moscow: MIA, 2013. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии. М.: МИА; 2013).
2. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Genetic thrombophilia and kidneys. *Klinicheskaya nefrologiya* 2009; (3): 23-34. Russian (Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки. *Клиническая нефрология* 2009; (3): 23-34).
3. Vorob'ev A.I. Hypercoagulable syndrome in internal medicine. Report on the MGNOT meeting; November 12 2008. *Moskovskiy doktor. Vestnik Moskovskogo gorodskogo nauchnogo obshchestva terapevtov* 2009; 3(92): 1, 4-5. Russian (Воробьев А.И. Гиперкоагуляционный синдром в клинике внутренних болезней. Доклад на заседании МГНОТ 12 ноября 2008 г. Московский доктор. *Вестник Московского Городского Научного Общества Терапевтов* 2009; 3(92): 1, 4-5).
4. Heit J. A. Thrombophilia : common questions on laboratory assessment and management *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 1: 127-35.
5. The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease 2014. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf. Accessed by 12.06.2014.
6. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 89-96.
7. Bokarev I.N. Internal medicine. Moscow: MIA; 2009: 21-42. Russian (Бокарев И.Н. Внутренние болезни. М.: МИА; 2009: 21-42).
8. Levine SP, Lindenfeld J, Ellis JB, et al. Increased Plasma Concentrations of Platelet Factor 4 in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1981;64:626-32/
9. Buyukasyk NS, Ileri M, Alper A, et al. Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin Cardiol* 2004; 27:154-8.
10. Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock PC, Finkel MS. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 290-5.
11. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost* 2004;92(6):1250-8.
12. Singh AK, Gupta V, Singh N, et al. Role of Immunoturbidimetric plasma fibrin D-dimer test in patients with coronary artery disease as well as ischemic heart disease in emergency medicine. *Int J Cur Biomed Phar Res* 2011; 1(2): 31-3.
13. Trukhacheva N.V. Mathematical statistics in biomedical research using Statistica. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. Russian (Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЕОТАР- Медиа; 2012).
14. Bokarev I.N., Medvedev A.P. Laboratory Methods of blood clotting. Moscow: MOOSPITGIPS; 2012. Russian (Бокарев И.Н., Медведев А.П. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови. Методические рекомендации. М.: МОСПИТГИПС; 2012).
15. Wu JF, Yang YH, Pang BS. Platelet factor 4 and β -thromboglobulin in blood plasma of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013;93(18):1378-82.
16. Lijun M, Ruixia Z, Zhentao S, et al. Blood Gas Analysis and Plasma D-dimer levels relationship in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Life Sci J* 2013;10(2):1668-70.
17. Yakusheva E.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Prokof'eva T.V. Hemocoagulation shifts in chronic obstructive pulmonary disease. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya* 2008; (5): 160.
18. Dart A, Sherrard B, Salem H. Protein S, von Willebrand factor, and euglobulin lysis time as markers of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1997; 126 (1): 89.
19. Rani MM, Nath KK, Mehrotra TN, Mishra SD. Fibrinolytic activity in coronary heart disease. *J Postgrad Med* 1981; 27:105.

Поступила: 05.06.2014

Принята в печать: 05.06.2014