

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ  
ім. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ЯКОВЛЄВА ВІКТОРІЯ ГЕННАДІЇВНА**

УДК 616.24–007.272–0.36.1–06:616.151.5/.155.2–071–037

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СУДИННО-  
ТРОМБОЦИТАРНОГО Й КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ  
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

14.01.27 – пульмонологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук



Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

**Науковий керівник –**

доктор медичних наук, професор

**Конопкіна Людмила Іванівна,**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»,

завідувач кафедри внутрішньої медицини 1

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Сушко Віктор Олександрович,**

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини

Національної академії медичних наук України», перший заступник генерального

директора з наукової роботи, керівник відділу медичної експертизи та лікування

наслідків впливу радіаційного опромінення

доктор медичних наук

**Бойко Дмитро Миколайович,**

Українська медична стоматологічна академія, завідувач кафедри фізичного

виховання та здоров'я, фізичної реабілітації, спортивної медицини

Захист дисертації відбудеться «11» березня 2019 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10)

Автореферат розісланий «08» лютого 2019 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. О. Речкіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) визначається як хвороба, яку можна попередити й лікувати, та характеризується не повністю зворотною бронхіальною обструкцією (GOLD, 2006). Обмеження ж повітряного потоку зазвичай прогресує та пов'язане з запальною відповіддю дихальних шляхів на ушкоджуючі частки й газу. Хронічне запалення у бронхіальному дереві порушує цілісність епітелію і обумовлює запуск бронхоконстрикторних реакцій (Дзяк Г. В., 2011; Перцева Т. О., 2012; Barnes P. J., 2004; Mahler D. A., 2004).

Важлива роль у розвитку ХОЗЛ відводиться також порушенням, які виникають у мікроциркуляторному руслі легень та бронхів. Ці зміни проявляються на ранніх етапах формування патології та приймають участь у підтриманні запальних реакцій і розвитку газотранспортних порушень (Амосов В. И. та співавт., 2005).

У хворих на ХОЗЛ у відповідь на артеріальну гіпоксію виникає компенсаторна стимуляція еритропоезу з розвитком поліцитемії, що обумовлює розвиток мікроциркуляторних порушень у малому колі кровообігу, мікротромбоутворення, підвищення легенево-артеріального опору (Гуменюк Н. И., Лишневская В. Ю., 2003; Гаврисюк В. К., 2006; Jiang Z. H., 2007; MacNee W., 2008). Зрештою поєднання обструктивної вентиляційної недостатності, артеріальної легеневої недостатності та гіперв'язкості крові може призводити до формування ризику розвитку ішемічної хвороби серця та/або тромбоемболії легеневої артерії, особливо під час інфекційних загострень хвороби, коли вивільняється велика кількість прозапальних цитокінів, які сприяють активації системного запалення та поглибленню його деструктивного впливу як на формені елементи крові, так і на ендотеліюцити кровоносних судин (Фещенко Ю. І., 2009; Ячник А. І., 2014; Tillie-Leulond D., 2006).

Усі вищезазначені фактори, за даними великих популяційних досліджень, у 2–3 рази підвищують ризик смерті від серцево-судинних патологій у хворих на ХОЗЛ, що складає близько 50 % усіх смертельних випадків (Engstrom G. et al., 2001; Huiart L. et al., 2005), а суто тромбоемболічні ускладнення у хворих на ХОЗЛ розвиваються удвічі частіше, ніж у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями без ХОЗЛ (Фещенко Ю. І., 2015; Мостовой Ю. М., 2016; Перцева Т. О., 2017; Gunen H., 2010).

Втім, існує обмежена кількість публікацій про гемореологічні порушення у хворих на ХОЗЛ, до того ж вони фрагментарні: результати досліджень стосуються пацієнтів різного віку, на різних стадіях захворювання, при різних видах терапії.

Таким чином, необхідність проведення комплексного дослідження щодо уточнення механізмів та характеру порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ та удосконалення діагностики цих змін обґрунтовують актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини І Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та

медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0114U005350).

**Мета дослідження:** розробити алгоритм діагностики та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення, фази патологічного процесу та отримуваної терапії.

**Завдання дослідження:**

1) визначити частоту й характер судинно-тромбоцитарних і коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ;

2) визначити частоту й характер гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ у залежності від тяжкості перебігу хвороби та отримуваної терапії;

3) встановити взаємозв'язки між сироватковим рівнем С-реактивного протеїну (СРП) як маркера системного запалення та рівнями гемостазіологічних показників у хворих на ХОЗЛ;

4) визначити оптимальні прогностичні показники щодо формування у хворих на ХОЗЛ порушень на рівні судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу;

5) оцінити ефективність двомісячного терміну застосування хворими на ХОЗЛ тяжкого перебігу двокомпонентної базисної терапії (інгалаційний глюкокортикостероїд (ІГКС) та  $\beta_2$ -агоніст подовженої дії (БАПД) у дозах, відповідних тяжкості хвороби) за показниками судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу;

6) дослідити стан судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу при інфекційному загостренні ХОЗЛ та через місяць після його завершення;

7) розробити алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення, фази патологічного процесу та отримуваної терапії.

**Об'єкт дослідження:** хронічне обструктивне захворювання легень.

**Предмет дослідження:** діагностична значущість показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ.

**Методи дослідження:** загальноприйняті клінічні, лабораторні, інструментальні та функціональні – для верифікації діагнозу ХОЗЛ, лабораторний – для визначення рівня тромбоцитів у периферійній крові, оптична агрегометрія – для оцінки стану судинно-тромбоцитарного гемостазу, біохімічні – для оцінки стану коагуляційного гемостазу, імуноферментний – для оцінки виразності системного запалення, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені наукові дані про виразність гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ у залежності від тяжкості перебігу хвороби, фази патологічного процесу та отримуваної терапії. Уточнені наукові дані про стан гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням виразності системного запалення.

Уперше встановлена прогностична значущість індексу адгезії тромбоцитів (ІАТ) для оцінки стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та рівня СРП для

оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ, на основі чого удосконалено діагностику та принципи ведення пацієнтів.

Визначено, що відсутність відповідної тяжкості хвороби базисної терапії у хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу призводить до погіршення стану судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу, а прийом відповідної терапії сприяє його покращенню.

Встановлено, що при інфекційному загостренні ХОЗЛ відбуваються гемостазіологічні порушення, причому якщо через місяць після його завершення показники агрегаційних змін нормалізуються, то коагуляційних – ні. Останнє може розглядатись фактором ризику розвитку коагуляційних ускладнень у подальшому.

Розроблено алгоритм діагностики та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарної і коагуляційної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення, фази патологічного процесу та отримуваної терапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропоновано спосіб оцінки стану судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ із застосуванням рівня ІАТ у якості маркера агрегаційної активності тромбоцитів та рівня СРП для прогнозування гіперкоагуляційних порушень.

Отримано патент України на корисну модель (Пат. 101836 U Україна, МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48).

Встановлено, що підвищення сироваткового рівня СРП у хворого на ХОЗЛ може використовуватися у якості індивідуального прогностичного показника щодо можливості розвитку агрегаційних та/або коагуляційних порушень.

Доведений позитивний вплив двокомпонентної базисної терапії на виразність гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ.

**Впровадження результатів роботи у практику.** Результати роботи впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», терапевтичних відділень Комунального закладу «Дніпропетровська клінічна лікарня № 9» Дніпропетровської обласної ради» та Чернігівської міської лікарні № 2 Чернігівської міської ради, пульмонологічного відділення Комунального лікувально-профілактичного закладу «Чернігівська обласна лікарня», а також у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини 1 ДЗ «ДМА».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом проведений інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури, що дозволило визначити напрям дослідження, сформулювати мету, завдання дослідження та розробити підходи до їх розв'язання. Проведений відбір хворих. Особисте спостереження пацієнтів ґрунтувалось на ретельному вивченні й аналізі соціально-демографічних, анамнестичних, клінічних та анкетних даних, проведенні функціональних досліджень. Проаналізовані та узагальнені результати лабораторних, біохімічних та імуноферментних досліджень, статистично оброблено базу даних, підготовлено до друку наукові праці, написано розділи дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформульовані висновки й практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на XXIV-му і XXV-му конгресах Європейського Респіраторного Товариства (м. Мюнхен, 2014 р., м. Амстердам, 2015 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.), XV науковій конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.).

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 206 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 39 таблицями та 27 рисунками, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, що містить 241 посилання (65 – вітчизняних та 176 – іноземних).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед яких 5 статей (із них 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 1 – у зарубіжному англомовному виданні), 4 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 2 – у англомовному міжнародному виданні).

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено комплексне дослідження клініко-функціонального стану та особливостей системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ при різній тяжкості перебігу хвороби, у різні фази патологічного процесу та на тлі різних терапевтичних програм. Клінічний діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.

До основної групи увійшло 90 хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу (середній вік –  $63,1 \pm 8,3$  року, чоловіків – 75 (83,3 %), жінок – 15 (16,7 %)).

Згідно з метою та завданнями роботи усіх хворих основної групи було розподілено на дві підгрупи у залежності від тяжкості перебігу хвороби.

До підгрупи 1 увійшов 21 хворий на ХОЗЛ з нетяжким перебігом хвороби (I або II ступеня вентиляційних порушень), що належали до клінічних груп А і В (середній вік –  $59,6 \pm 8,1$  року, рівень постбронходилятаційного об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 75,2 [68,2–81,9] % належн.). Усі хворі отримували тіотропіум бромід (18 мкг) по 1 дозі на добу або фенотерол (50 мкг) + іпратропіум бромід (20 мкг) по 4–8 інгаляційних доз на добу, а також сальбутамол (200 мкг) за потребою.

До підгрупи 2 увійшло 69 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби (III або IV ступеня вентиляційних порушень), що належали до клінічних груп С і D (середній вік –  $64,2 \pm 8,1$  року, рівень ОФВ<sub>1</sub> – 44,6 [35,1–52,2] % належн.). У залежності від отримуваної терапії хворі підгрупи 2 додатково були розподілені ще на дві підгрупи: підгрупу 2А склали 29 хворих, які отримували терапію згідно із стадією хвороби (двокомпонентний комбінований препарат, який включав сальметерол (25 мкг) та флютиказону пропіонат (250 мкг) по 2 інгаляційні дози 2 рази на добу); підгрупу 2Б – 40 хворих, які протягом останніх принаймні трьох місяців поспіль не отримували відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії (не приймали

інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) або приймали їх у надто низьких дозах). Кожному хворому підгрупи 2Б була проведена корекція терапії ідентично підгрупі 2А з бесідою стосовно необхідності прийому медикаментів та запропоновано пройти повторне обстеження через 2 місяці; 17 з них, які були комплаєнтними та приймали рекомендовану їм терапію, склали підгрупу 2Б<sub>компл</sub> (середній вік –  $67,8 \pm 6,3$  року, чоловіків – 13 (76,5 %), жінок – 4 (23,5 %)).

15 осіб основної групи, які упродовж спостереження перенесли нетяжкі інфекційні загострення (ІЗ) (середній вік –  $60,7 \pm 8,7$  років; чоловіків – 13 (86,7 %), жінок – 2 (13,3 %)), увійшли до підгрупи ІЗ та були обстежені на початку загострення (візит 1) і через 1 місяць після його завершення (візит 2).

Контрольну групу для оцінки гемостазіологічних показників склали 25 практично здорових осіб (середній вік –  $54,0 \pm 4,0$  роки, чоловіків – 20 (80,0 %), жінок – 5 (20,0 %)), співставних з хворими основної групи за віком і статтю ( $p > 0,05$ ).

Загальноклінічні методи досліджень включали збір анамнестичних даних, оцінку скарг хворих, у тому числі виразність задишки (за шкалою медичної дослідницької ради (МДР)) та виразність симптомів ХОЗЛ в цілому (за тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ)), даних антропометричного й фізикального обстеження, результатів лабораторних й інструментальних методів дослідження.

Спеціальні методи досліджень включали оцінку вентиляційної функції легень за даними комп'ютерної спірометрії. Визначались рівні показників форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у відсотках належної величини, ОФВ<sub>1</sub> у відсотках належної величини та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

Лабораторні методи досліджень включали: оцінку стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (за ІАТ), функції тромбоцитів (за оптичною агрегометриєю з індукторами аденозиндифосфатом (АДФ) та колагеном), стану коагуляційної ланки гемостазу (за рівнями активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового індексу (ПІ), протромбінового відношення (ПВ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ), фібриногену (ФГ)), активності антикоагуляційної системи (за рівнем антитромбіну ІІІ (АІІІ)), виразності системного запалення (за рівнем СРП у сироватці крові).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету програм EXCEL-2007<sup>®</sup>, «STATISTICA 6.1» («StatSoftInc.», серійний номер – №AGAK909E415822FA). Статистичні методи включали параметричні та непараметричні. Для оцінки прогностичних можливостей показників використовувався ROC-аналіз. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Рівні тромбоцитів як у основній групі ( $255,0 [215,0-295,0] \times 10^9/\text{л}$ ), так і у підгрупах 1 і 2 ( $245,0 [225,0-320,0]$  і  $255,0 [215,0-285,0] \times 10^9/\text{л}$  відповідно) та 2А і 2Б ( $240,0 [210,0-275,0]$  і  $270,0 [220,0-287,0] \times 10^9/\text{л}$  відповідно) були ідентичними ( $p > 0,05$ ), не відрізняючись від показника контрольної групи ( $225,0 [210,0-260,0] \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p > 0,05$ ).

Ступені АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів ані в основній групі, ані у підгрупах з нетяжким і тяжким перебігом ХОЗЛ не відрізнялись від показника контрольної групи (табл. 1).

## Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь агрегації (%)	час агрегації (с)	швидкість агрегації (%/хв)
Основна група (n = 90):	66,1 [52,9–81,3]	567,0 [500,0–594,0]	33,3 [17,6–47,3]
- підгрупа 1 (n = 21)	70,7 [54,5–76,3]	564,0 [508,0–593,0]	28,4 [12,4–39,4]
- підгрупа 2 (n = 69):	65,0 [52,9–82,0]	567,0 [484,0–592,0]	33,5 [19,6–49,4]
- 2А (n = 29)	56,5 [50,9–69,9]	562,0 [462,0–594,0]	27,6 [15,6–34,4]
- 2Б (n = 40)	74,3 [59,7–92,9]	568,5 [507,5–594,5]	42,1 [25,6–56,2]
Контрольна група (n=25)	64,4 [54,3–70,0]	523,0 [463,0–583,0]	37,6 [26,2–49,8]
p	$p_{o-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} < 0,05$ $p_{2A-2B} < 0,05$	$p_{o-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$	$p_{o-k} > 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} < 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} < 0,05$

Примітки:

1. о – основна група;
2. к – контрольна група;
3. 1, 2, 2А, 2Б – відповідні підгрупи хворих.

Час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у всіх групах та підгрупах обстежених був ідентичним ( $p > 0,05$ ). Швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у основній групі відповідала рівню контрольної групи (див. табл. 1). Втім, якщо у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ показник був достовірно нижчим за показник контрольної групи, то у хворих з тяжким перебігом хвороби – не відрізнявся від нього. У підгрупі 2А показник був нижчим за його рівень як у контрольній групі, так і у підгрупі 2Б.

Рівні усіх показників колаген-індукованої агрегації тромбоцитів як у основній групі, так і підгрупах 1 і 2 не відрізнялись від показників контрольної групи (табл. 2). Однак, якщо у підгрупі 2А швидкість агрегації знижувалась, то у підгрупі 2Б – ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів підвищувались.

При розподілі хворих на ХОЗЛ основної групи у залежності від наявності та характеру порушень агрегації тромбоцитів у 68,9 % випадків визначались порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, а саме: у 46,7 % – гіперагрегаційні, у 22,2 % – гіпоагрегаційні порушення. При цьому у 47,6 % хворих підгрупи 1 визначалась гіперагрегація та у 14,3 % – гіпоагрегація; у хворих підгрупи 2А у 31,0 % випадків – гіперагрегація та у 38,0 % – гіпоагрегація; у хворих підгрупи 2Б у 57,5 % – гіперагрегація та у 15,0 % – гіпоагрегація тромбоцитів ( $p < 0,05$ ).



## Показники колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь агрегації (%)	час агрегації (с)	швидкість агрегації (%/хв)
Основна група (n = 90):	68,7 [44,8–83,4]	549,0 [429,0–587,0]	47,0 [29,1–63,8]
- підгрупа 1 (n = 21)	67,4 [52,9–80,9]	537,0 [439,0–578,0]	46,0 [29,6–59,2]
- підгрупа 2 (n = 69):	68,7 [44,4–83,4]	553,0 [419,0–595,0]	47,2 [28,6–63,6]
- 2А (n = 29)	51,3 [32,1–72,4]	549,0 [386,0–595,0]	33,2 [13,6–50,0]
- 2Б (n = 40)	80,4 [60,5–88,0]	553,0 [433,0–594,0]	57,1 [42,8–69,6]
Контрольна група (n = 25)	66,8 [57,3–68,1]	481,0 [419,0–540,0]	46,4 [36,6–57,2]
p	p <sub>о-к</sub> > 0,05 p <sub>1-к</sub> > 0,05 p <sub>2-к</sub> > 0,05 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>2А-к</sub> > 0,05 p <sub>2Б-к</sub> < 0,05 p <sub>2А-2Б</sub> < 0,05	p <sub>о-к</sub> > 0,05 p <sub>1-к</sub> > 0,05 p <sub>2-к</sub> > 0,05 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>2А-к</sub> > 0,05 p <sub>2Б-к</sub> > 0,05 p <sub>2А-2Б</sub> > 0,05	p <sub>о-к</sub> > 0,05 p <sub>1-к</sub> > 0,05 p <sub>2-к</sub> > 0,05 p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>2А-к</sub> < 0,05 p <sub>2Б-к</sub> < 0,05 p <sub>2А-2Б</sub> < 0,05

Примітки:

1. о – основна група;
2. к – контрольна група;
3. 1, 2, 2А, 2Б – відповідні підгрупи хворих.

Рівень ІАТ у основній групі був вищим за рівень показника контрольної групи (42,0 [32,0–50,0] та 27,0 [24,0–32,0] % відповідно ( $p < 0,05$ )), причому у підгрупах 1 і 2 він був однаковим (42,0 [26,0–47,0] та 42,0 [32,0–50,0] % відповідно ( $p > 0,05$ )). У підгрупі 2А рівень ІАТ був суттєво нижчим (37,0 [26,0–48,0] %), ніж у підгрупі 2Б (44,5 [37,0–52,0] %) ( $p < 0,05$ ).

З урахуванням значень ІАТ та показників агрегації тромбоцитів були побудовані регресійні рівняння (табл. 3), використовуючи які можна спрогнозувати ступінь і швидкість агрегації, індукованої АДФ і колагеном.

Встановлений достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем ІАТ та ступенем агрегації тромбоцитів з обома індукторами агрегації ( $\rho = 0,651$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho = 0,683$  ( $p < 0,05$ ) відповідно) та із швидкістю агрегації, індукованої колагеном ( $\rho = 0,554$  ( $p < 0,05$ )), а також слабкий кореляційний зв'язок із швидкістю агрегації, індукованої АДФ ( $\rho = 0,227$  ( $p < 0,05$ )).

Результати ROC-аналізу показали, що ІАТ для прогнозування гіперагрегаційних порушень при АДФ- та колаген-індукованій агрегації має високу діагностичну точність (AUC = 0,779), високу чутливість (Se – 93,3 %) і високу специфічність (Sp – 91,1 %) з точкою відсікання > 41,0 %. Визначення рівня ІАТ для прогнозування гіпоагрегаційних порушень з обома індукторами також має високу діагностичну точність (AUC = 0,943), високу специфічність (Sp – 88,1 %), але низьку чутливість (Se – 47,8 %) з точкою відсікання  $\leq 28,0$  %.

## Регресійні рівняння

Показник	Рівняння
Ступінь агрегації з АДФ-індуктором (%)	$y = 0,0009 * x^3 - 0,0925 * x^2 + 4,1235 * x - 7,8882$
Швидкість агрегації з АДФ-індуктором (%/хв)	$y = 0,0179 * x^2 + 1,02 * x + 42,7766$
Ступінь агрегації з колаген-індуктором (%)	$y = 0,0008 * x^3 - 0,0897 * x^2 + 4,2584 * x - 14,7559$
Швидкість агрегації з колаген-індуктором (%/хв)	$y = 0,0006 * x^3 - 0,0446 * x^2 + 1,7929 * x + 4,3581$

Примітки:

1.  $y$  – результуючий показник;
2.  $x$  – предикторна змінна (ІАТ).

Рівні показників ПІ, ПВ та МНВ у основній групі були порушеними у бік гіперкоагуляції та становили 106,5 [99,0–112,0] %, 0,94 [0,89–1,01] та 0,93 [0,87–1,02] (у контрольній групі – 97,0 [96,0–99,0] %, 1,03 [1,01–1,04] та 1,04 [1,02–1,06] відповідно) ( $p < 0,05$ ), при цьому у хворих підгруп 1 і 2 вони були ідентичними (108,0 [102,0–115,0] %, 0,93 [0,87–0,98], 0,92 [0,85–0,97] та 105,0 [98,0–111,0] %, 0,95 [0,90–1,01], 0,94 [0,88–1,02] відповідно) ( $p > 0,05$ ).

У підгрупі 2А рівні вищевказаних показників (99,0 [95,0–103,0] %, 1,01 [0,97–1,05] та 1,02 [0,96–1,06] відповідно) не відрізнялись від значень контрольної групи ( $p > 0,05$ ), тоді як у підгрупі 2Б були порушені у бік гіперкоагуляції (109,0 [107,0–117,0] %, 0,92 [0,85–0,93] та 0,90 [0,82–0,92] відповідно) порівняно як з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), так і з підгрупою 2А ( $p < 0,05$ ).

Рівні АЧТЧ як у основній групі (22,0 [19,6–24,5] с), так і у підгрупах 1 і 2 (21,7 [19,8–25,1] та 22,0 [19,6–24,2] с відповідно), а також 2А і 2Б (22,1 [20,3–25,2] та 21,7 [18,1–23,8] с відповідно) були достовірно нижчими за рівень показника контрольної групи (24,4 [23,4–28,0] с) ( $p < 0,05$ ).

При розподілі хворих на ХОЗЛ основної групи у залежності від наявності та характеру порушень коагуляції у 72,2 % випадків визначались зміни на рівні коагуляційної ланки гемостазу, а саме: у 70,0 % – гіперкоагуляційні та у 2,2 % – гіпокоагуляційні порушення. При цьому на рівні зовнішнього коагуляційного шляху у 76,2 % хворих підгрупи 1 визначалась гіперкоагуляція; у хворих підгрупи 2А у 41,4 % випадків – гіперкоагуляція та у 3,4 % – гіпокоагуляція; у хворих підгрупи 2Б у 87,5 % випадків – гіперкоагуляція та у 2,5 % – гіпокоагуляція. На рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду у 46,7 % хворих на ХОЗЛ основної групи розвивались гіперкоагуляційні порушення, причому вони не були пов'язаними ані з тяжкістю хвороби, ані з отримуваною медикаментозною терапією.

Рівні ТЧ у всіх групах і підгрупах хворих були ідентичними, не відрізняючись при цьому від рівня показника контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Рівні ФГ у всіх групах та підгрупах хворих також були ідентичними, не відрізняючись від рівня показника контрольної групи ( $p > 0,05$ ), за винятком

підгрупи 2 (3,1 [2,6–3,5] г/л), у якій показник був вищим за показник контрольної групи (3,1 [2,6–3,5] г/л) ( $p < 0,05$ ).

Рівень АТШ у основній групі (100,0 [84,0–104,0] %) був нижчим за рівень показника контрольної групи (103,0 [100,0–106,0] %) ( $p < 0,05$ ). При цьому у підгрупі 1 (100,0 [87,0–103,0] %) він був ідентичним показникам і підгрупи 2 (100,0 [84,0–104,0] %), і контрольної групи ( $p > 0,05$ ). У підгрупі 2 рівень показника був суттєво нижчим за рівень маркера контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Хоча підгрупи 2А і 2Б за рівнем АТШ не відрізнялись ( $p > 0,05$ ), у підгрупі 2А показник був нижчим ( $p < 0,05$ ), а у підгрупі 2Б – ідентичним показнику контрольної групи (86,0 [83,0–102,0] та 100,0 [86,5–107,0] % відповідно) ( $p > 0,05$ ).

Встановлені прямі середньої сили кореляційні зв'язки між рівнями СРП й ІАТ ( $r = 0,326$  ( $p < 0,05$ )), СРП й ПІ ( $r = 0,331$  ( $p < 0,05$ )), а також зворотні середньої сили кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку, та рівнями ПВ, МНВ і АЧТЧ ( $r = -0,338$  ( $p < 0,05$ ),  $r = -0,338$  ( $p < 0,05$ ) та  $r = -0,370$  ( $p < 0,05$ ) відповідно) з іншого.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що СРП є прогностичним показником щодо порушень коагуляції (AUC = 0,638; Se – 77,6 %; Sp – 53,1 %; точка відсікання  $> 4,62$  мг/л), що обумовлює можливість його використання для прогнозування гіперкоагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ.

Отже, гемостазіологічні порушення при ХОЗЛ розвиваються на рівнях і судинно-тромбоцитарного, і коагуляційного гемостазу переважно у бік гіперагрегації та/або гіперкоагуляції на тлі посилення виразності системного запалення.

Ступінь, час та швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> на візиті 1 (59,7 [49,6–79,3] %, 573,0 [538,0–594,0] с та 37,8 [27,0–48,6] %/хв відповідно) були ідентичними рівням відповідних показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Через 2 місяці прийому двокомпонентної терапії ступінь агрегації тромбоцитів не змінився (63,4 [50,2–71,9] %,  $p > 0,05$ ), проте час і швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (466,0 [407,0–503,0] с та 27,6 [15,0–34,6] %/хв відповідно) стали суттєво нижчими за рівні показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Ступінь, час і швидкість колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> до корекції терапії (61,7 [35,2–88,2] %, 553,0 [478,0–589,0] с та 42,8 [27,0–61,6] %/хв відповідно) також не відрізнялись від відповідних показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Через 2 місяці лікування ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів не змінилися (59,6 [47,1–69,5] % та 375,0 [215,0–464,0] с відповідно) ( $p > 0,05$ ), тоді як час агрегації суттєво знизився (38,6 [33,6–46,4] %/хв) порівняно як з вихідними даними ( $p < 0,05$ ), так і з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу двокомпонентної терапії на показники гемостазу показав, що рівень ІАТ у хворих підгрупи 2Б<sub>компл</sub> на візиті 1 (38,0 [35,0–44,0] %) був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Через 2 місяці лікування рівень показника знизився (32,0 [24,0–44,0] %) ( $p < 0,05$ ) і досяг рівня контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Рівні показників ПІ, ПВ, МНВ у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> на візиті 1 відрізнялись від рівнів показників контрольної групи у бік гіперкоагуляції (111,0 [109,0–115,0] %, 0,90 [0,86–0,92] та 0,88 [0,84–0,90] відповідно). І хоча через 2 місяці після корекції терапії рівні маркерів (102,0 [100,0–110,0] %, 0,98 [0,90–1,00] та 0,97 [0,88–1,00]

відповідно) все ще відрізнялись від показників контрольної групи, рівень ПП достовірно знизився, а рівні ПВ та МНВ – підвищилися ( $p < 0,05$ ).

Рівень АЧТЧ у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> на візиті 1 був суттєво нижчим (22,3 [19,6–23,5] с) за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ); на візиті 2 (22,3 [21,2–23,4] с) – не змінився ( $p > 0,05$ ).

Рівні ТЧ і ФГ і на візиті 1, і на візиті 2 суттєво не відрізнялись від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ), будучи при цьому ідентичними ( $p > 0,05$ ).

Рівні АТ III у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> як до, так і після корекції терапії (90,0 [80,0–103,0] та 88,0 [86,0–100,0] % відповідно) були ідентичними ( $p > 0,05$ ) та нижчими за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень СРП на візиті 1 у підгрупі 2Б<sub>компл</sub> (6,04 [5,53–9,10] мг/л) був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Через 2 місяці лікування рівень маркера знизився (5,10 [4,61–6,67] мг/л) ( $p < 0,05$ ), хоча й залишався вищим за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування хворими з тяжким перебігом ХОЗЛ упродовж двох місяців базисної терапії, відповідної тяжкості хвороби, сприяє як зменшенню виразності системного запалення, так і нормалізації показників коагуляції.

При інфекційному загостренні ХОЗЛ у підгрупі ІЗ (візит 1) рівень ІАТ був достовірно вищим (47,0 [44,0–55,0] %) за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Через місяць після перенесеного загострення (візит 2) рівень індексу статистично достовірно знизився (до 41,0 [37,0–50,0] %) ( $p < 0,05$ ), втім все ще залишався вищим за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі ІЗ на візиті 1 (81,7 [49,5–88,6] %) був вищим за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Через місяць після завершення лікування показник мав тенденцію до зниження (66,6 [56,5–80,6] %) ( $p > 0,05$ ).

Час та швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі ІЗ на візитах 1 і 2 (546,0 [433,0–579,0] с і 34,8 [14,2–57,7] %/хв та 506,0 [443,0–585,0] с і 37,6 [26,2–49,8] %/хв відповідно) були ідентичними та не відрізнялись від рівнів відповідних показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Ступінь, час та швидкість колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у підгрупі ІЗ як на візиті 1 (73,5 [55,3–95,1] %, 537,0 [424,0–570,0] с та 45,2 [30,0–67,4] %/хв відповідно), так і на візиті 2 (66,5 [59,4–83,4] %, 419,0 [327,0–552,0] с та 51,4 [29,6–56,2] %/хв відповідно) суттєво не відрізнялись ані від рівнів відповідних показників контрольної групи, ані між собою ( $p > 0,05$ ).

Рівні показників протромбінового комплексу (ПІ, ПВ, МНВ) у підгрупі ІЗ і на візиті 1 (103,0 [90,0–113,0] %, 0,97 [0,88–1,12] та 0,96 [0,85–1,15] відповідно), і на візиті 2 (107,0 [92,0–109,0] %, 0,96 [0,92–1,09] та 0,95 [0,90–1,10] відповідно) були ідентичними ( $p > 0,05$ ) та відрізнялись від показників контрольної групи у бік гіперкоагуляції ( $p < 0,05$ ).

Рівень АЧТЧ у підгрупі ІЗ на візиті 1 був нижчим (23,0 [18,7–27,5] с) за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ); через місяць після завершення загострення показник не змінився (22,4 [19,6–25,1] с) ( $p > 0,05$ ).

Рівень ТЧ у підгрупі ІЗ ані на візиті 1, ані на візиті 2 не відрізнявся від рівня показника контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Рівень ФГ у підгрупі ІЗ на візиті 1 був вищим за рівень показника контрольної групи (4,4 [3,1–6,0] та 3,1 [2,6–3,5] г/л відповідно) ( $p < 0,05$ ), а на візиті 2 знизився (2,8 [2,2–4,4] г/л) ( $p < 0,05$ ) і досяг рівня контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Рівні АТШ у підгрупі ІЗ як на візиті 1 (87,0 [83,0–102,0] %), так і на візиті 2 (90,0 [85,0–102,0] %) були нижчими за рівень показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ), не відрізняючись при цьому між собою ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, інфекційне загострення ХОЗЛ супроводжується посиленням агрегаційної активності тромбоцитів, яка через місяць після його завершення нормалізується, та порушенням коагуляційного гемостазу у бік гіперкоагуляції, яке через місяць після загострення усе ще зберігається.

Враховуючи вищенаведені дані, був розроблений алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ (рис. 1).

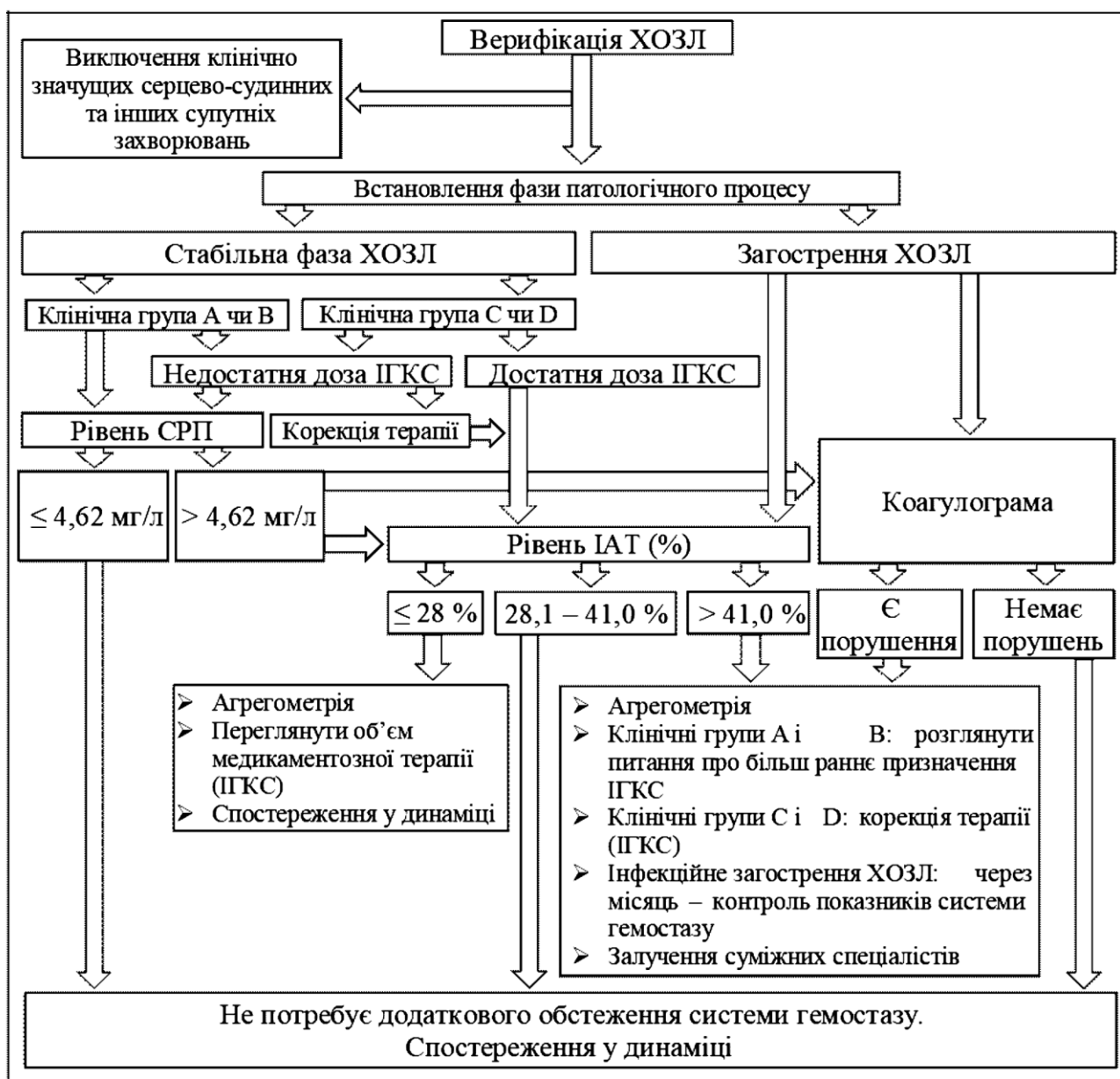


Рис. 1. Алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ

Алгоритм враховує тяжкість перебігу хвороби, виразність системного запалення, фазу патологічного процесу та об'єм отримуваної терапії. Використання алгоритму дозволяє виявити тих осіб, які обов'язково повинні бути направлені на додаткове обстеження задля виключення наявності у них гемостазіологічних порушень.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне обґрунтування та запропоноване нове вирішення актуальної наукової задачі пульмонології – розроблений алгоритм діагностики та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення, фази патологічного процесу та отримуваної терапії.

1. У 68,9 % хворих на ХОЗЛ розвиваються порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (у 46,7 % – гіперагрегаційні, у 22,2 % – гіпоагрегаційні порушення) та у 72,2 % – на рівні коагуляційної ланки гемостазу (у 70,0 % – гіперкоагуляційні порушення).

2. При нетяжкому перебігу ХОЗЛ у 47,6 % хворих розвиваються гіперагрегаційні, а у 19,0 % – гіпоагрегаційні порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. При тяжкому перебігу ХОЗЛ на тлі відповідної тяжкості хвороби терапії у 31,0 % хворих розвиваються гіперагрегаційні, а у 38,0 % хворих – гіпоагрегаційні порушення; у хворих, які не отримують терапії, що відповідає тяжкості ХОЗЛ, у 57,5 % випадків розвиваються гіперагрегаційні, а у 31,0 % – гіпоагрегаційні порушення ( $p < 0,05$ ).

При нетяжкому перебігу ХОЗЛ у 76,2 % хворих розвиваються гіперкоагуляційні порушення на рівні зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу (за показниками ПІ, ПВ та МНВ). При тяжкому перебігу ХОЗЛ на тлі відповідної тяжкості хвороби терапії ці порушення розвиваються лише у 41,4 % випадків, а у хворих, які не отримують терапії, що відповідає тяжкості ХОЗЛ – у 87,5 % випадків. У 46,7 % хворих на ХОЗЛ розвиваються порушення на рівні внутрішнього шляху коагуляційного гемостазу (за показником АЧТЧ), які не пов'язані ані з тяжкістю хвороби, ані з отримуваною медикаментозною терапією.

3. У хворих на ХОЗЛ сироватковий рівень СРП корелює з рівнями показників як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу: встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями СРП та ІАТ ( $r = 0,326$ , ( $p < 0,05$ )), СРП та ПІ ( $r = 0,331$  ( $p < 0,05$ )), а також зворотні кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку, та рівнями ПВ, МНВ і АЧТЧ, з іншого ( $r = - 0,338$  ( $p < 0,05$ ),  $r = - 0,338$  ( $p < 0,05$ ) та  $r = - 0,370$  ( $p < 0,05$ ) відповідно).

4. За даними ROC-аналізу оптимальним прогностичним показником щодо формування у хворих на ХОЗЛ судинно-тромбоцитарних порушень встановлено рівень ІАТ, який є більш значущим стосовно гіперагрегаційних, аніж гіпоагрегаційних змін ( $Se - 93,33\%$  та  $Sp - 91,11\%$  проти  $Se - 47,83\%$  та  $Sp - 88,06\%$  відповідно). Значення ІАТ понад 41,0 % вказує на гіперагрегацію, нижче за 28,0 % – на гіпоагрегацію.

Оптимальним прогностичним показником щодо формування у хворих на ХОЗЛ коагуляційних порушень встановлено рівень СПР (Se – 53,13 %, Sp – 77,59 %). Рівень СРП понад 4,62 мг/л асоціюється з гіперкоагуляцією.

5. Застосування хворими на ХОЗЛ тяжкого перебігу двокомпонентної базисної терапії (ІГКС та БАПД у дозах, відповідних тяжкості хвороби) тривалістю два місяці призводить до нормалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу (рівень ІАТ досягає 32,0 % проти 38,0 % до початку лікування ( $p < 0,05$ )), а також до значного покращення коагуляційного гемостазу (рівні ПІ, ПВ, МНВ досягають 103,0 %, 0,97 та 0,96 проти 107,0 %, 0,96 та 0,95 відповідно ( $p < 0,05$ )), хоча ще не є достатнім для його нормалізації.

6. При інфекційному загостренні ХОЗЛ відбуваються гіперагрегаційні порушення гемостазу (ступінь агрегації з АДФ і колагеном – 81,7 [49,5–88,6] та 73,5 [55,3–95,1] % відповідно), які через місяць після його завершення нормалізуються (66,6 [56,5–80,6] та 66,5 [59,4–83,4] % відповідно) ( $p < 0,05$ ), а також гіперкоагуляційні порушення гемостазу, які через місяць після завершення загострення не нормалізуються ( $p > 0,05$ ). Останнє може розглядатись фактором ризику розвитку коагуляційних ускладнень у подальшому та обґрунтовує необхідність проведення клініко-лабораторного моніторингу за хворими з найбільш значущими індивідуальними змінами коагуляційних показників.

7. На основі результатів вивчення клінічної семіотики та особливостей розвитку гемостазіологічних змін розроблений алгоритм діагностики й прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ. Алгоритм дозволяє виділити категорії пацієнтів з найбільш та найменш імовірним розвитком порушень гемостазу, у тому числі вже на ранніх етапах формування патологічного процесу.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для отримання інформації про агрегаційні властивості тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ доцільно застосовувати методику визначення рівня ІАТ. При ІАТ до 28,0 % у хворих на ХОЗЛ слід констатувати гіпоагрегацію, при рівні показника від 28,0 до 40,9 % – нормагрегацію, при рівні 41,0 % і вище – гіперагрегацію.

2. Рівні ступеня та швидкості АДФ- і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів можна визначити за допомогою значення ІАТ, використавши наступні формули:

- щодо ступеня агрегації тромбоцитів (%) з АДФ у якості індуктора –

$$y = 0,0009 * x^3 - 0,0925 * x^2 + 4,1235 * x - 7,8882;$$

- щодо швидкості агрегації тромбоцитів (%/хв) з АДФ у якості індуктора –

$$y = 0,0179 * x^2 + 1,02 * x + 42,7766;$$

- щодо ступеня агрегації тромбоцитів (%) з колагеном у якості індуктора –

$$y = 0,0008 * x^3 - 0,0897 * x^2 + 4,2584 * x - 14,7559;$$

- щодо швидкості агрегації тромбоцитів (%/хв) з колагеном у якості індуктора –

$$y = 0,0006 * x^3 - 0,0446 * x^2 + 1,7929 * x + 4,3581;$$

де  $y$  – результуючий показник індукованої агрегації тромбоцитів;  $x$  – предикторна змінна (ІАТ).

3. У хворого на ХОЗЛ при рівні СРП, вищому за 4,62 мг/л, слід визначати рівні показників коагуляційної ланки гемостазу (ПІ, ПВ, МНВ, АЧТЧ) задля верифікації наявності гіперкоагуляційних порушень.

## ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Перцева, Т. О. Стан тромбоцитарно-судинної та коагуляційної ланок гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева // Проблеми екології та медицини. – 2014. – Т. 18, № 5–6. – С. 30–37. *Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, анкетування хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>, Google Scholar.*
2. Перцева, Т. О. Стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з тяжким перебігом захворювання / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 2 – С. 74–77. *Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, анкетування хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>.*
3. Особливості гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у різні фази патологічного процесу / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева, Н. О. Вороніна // Український пульмонологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 52–55. *Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження та анкетування, динамічне спостереження хворих, статистична обробка матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>.*
4. Яковлева, В. Г. Особливості порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX, № 3. – С. 56–60. *Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, анкетування хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>.*
5. Pertseva, T. O. Effects of two-component standard treatment of chronic obstructive pulmonary disease on platelet-vessel wall interaction component and coagulation component of hemostasis / T. O. Pertseva, L. I. Konopkina, V. H. Yakovleva // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 4 (7). – P. 84–89. *Дисертант: відбір хворих, проведення функціональних методів дослідження, анкетування хворих, динамічне спостереження хворих, аналіз отриманих даних, статистична обробка матеріалу, підготовка до публікації. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus<sup>TM</sup>.*
6. Saienko, V. The systemic inflammation and factors of coagulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / V. Saienko, L. Konopkina // European Respiratory Society : Materials of annual congress, Munich, 6–10 September 2014. – Munich, 2014. – Vol. 44. – P4732.
7. Yakovlieva, V. Vascular-platelet hemostasis parameters in the stable phase and in acute exacerbation (AE) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / V. Yakovlieva, T. Pertseva, L. Konopkina // European Respiratory Society : Materials of annual congress, Amsterdam, 26–30 September 2015. – Amsterdam, 2015. – Vol. 46. – PA659.



8. Яковлева, В. Г. Особливості адгезійної активності тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 14–15 трав. 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 82–83.

9. Яковлева, В. Г. Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : тези наук. доп. наук.-практ. конф., (Дніпропетровськ, 14–15 трав. 2015 р.). – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99

## АНОТАЦІЯ

**Яковлева В. Г. Діагностика та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія. – Державна установа «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2019.

Дисертацію присвячено актуальній задачі пульмонології – розробці алгоритму діагностики та прогнозування порушень судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення, фази патологічного процесу та отримуваної терапії.

У хворих на ХОЗЛ гемостазіологічні порушення розвиваються на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу, здебільшого у бік гіперкоагуляції.

За даними ROC-аналізу оптимальним прогностичним показником щодо формування у хворих на ХОЗЛ судинно-тромбоцитарних порушень був визнаний ІАТ, а коагуляційних порушень – СПР. Значення ІАТ понад 41,0 % вказує на гіперагрегацію, нижче за 28,0 % – на гіпоагрегацію. Рівень СРП понад 4,62 мг/л асоціюється з гіперкоагуляцією.

Встановлено, що при тяжкому перебігу ХОЗЛ невідповідне тяжкості хвороби лікування, зокрема низькі дози ІГКС або повна їх відсутність, може призводити до погіршення стану судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу. Прийом відповідної тяжкості хвороби терапії, у першу чергу ІГКС, зумовлює часткову стабілізацію показників судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу.

При інфекційному загостренні ХОЗЛ відбувається дестабілізація як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Через місяць після завершення загострення відбувається стабілізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, проте достовірно не змінюються показники коагуляційної ланки.

Розроблений алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ, який дозволяє виділити категорії осіб з найбільш та найменш вірогідними порушеннями у системі гемостазу.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, судинно-тромбоцитарний гемостаз, коагуляційний гемостаз, фаза перебігу хвороби, алгоритм діагностики гемостазіологічних порушень.

## АННОТАЦИЯ

**Яковлева В. Г. Диагностика и прогнозирования нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология. – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2019.

Диссертация посвящена актуальной задаче пульмонологии – разработке алгоритма диагностики и прогнозирования нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных ХОЗЛ с учетом тяжести течения болезни, выраженности системного воспаления, фазы патологического процесса и получаемой терапии.

У больных ХОЗЛ гемостазиологические нарушения развиваются на уровнях как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза, в основном в сторону гиперкоагуляции.

По данным ROC-анализа оптимальным прогностическим показателем по формированию у больных ХОЗЛ сосудисто-тромбоцитарных нарушений был признан ИАТ, а коагуляционных нарушений – СПР. Значение ИАТ более 41,0 % указывает на гиперагрегацию, ниже 28,0 % – на гипоагрегацию. Уровень СРП более 4,62 мг/л ассоциируется с гиперкоагуляцией.

Установлено, что при тяжелом течении ХОЗЛ несоответствующее тяжести болезни лечение, в частности низкие дозы ИГКС или полное их отсутствие, может приводить к ухудшению состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Прием соответствующей тяжести болезни терапии, в первую очередь ИГКС, обуславливает частичную стабилизацию показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

При инфекционном обострении ХОЗЛ происходит дестабилизация как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звеньев гемостаза. Через месяц после завершения обострения происходит стабилизация показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, однако достоверно не изменяются показатели коагуляционного звена.

Разработан алгоритм диагностики и прогнозирования нарушений гемостаза у больных ХОЗЛ, который позволяет выделить категории лиц с наиболее и наименее вероятными нарушениями в системе гемостаза.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, фаза течения болезни, алгоритм диагностики гемостазиологических нарушений.

## ABSTRACT

**Yakovlieva V. H. Diagnosis and prognosis of primary and secondary haemostasis disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. – Manuscript.**

Thesis for medical science candidate degree in specialty 14.01.27 – pulmonology. – State organization «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named by

F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

This thesis is aimed to study a critical pulmonological issue – the development of an algorithm for diagnosis and prognosis of primary and secondary haemostasis disorders in COPD patients which is based on the disease severity, systemic inflammation intensity, pathologic process phase and treatment received by patients.

COPD patients develop both primary and secondary haemostasis disorders with a tendency to hypercoagulation.

The results of the ROC analysis showed that PAA is the best prognostic indicator of primary haemostasis disorders in COPD patients while CRP best predicts secondary haemostasis disorders. PAA higher than 41.0 % indicates to hyperaggregation and lower than 28.0 % is the sign of hypoaggregation. CRP levels over 4.62 mg/L are associated with hypercoagulation.

It was found that patients not receiving therapy adequate to severity of their disease, in particular not administering IGCs or only taking them in low doses, can have deterioration in their primary and secondary haemostasis. Therapy adequate to severity of the disease, generally IGCs, helps partial stabilise both primary and secondary haemostasis.

Both primary and secondary haemostasis are destabilised during infectious exacerbation of COPD. A month after the end of exacerbation, a stabilisation of primary haemostasis is observed while secondary haemostasis shows no statistically significant change.

Based on all abovementioned data we developed an algorithm to diagnose and prognose haemostatic disorders in COPD patients. It is a qualitatively new approach for this grope of patients, because it helps to identify those with highest and lowest odds of haemostasis disorders.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, primary haemostasis, secondary haemostasis, phase of disease, algorithm for diagnosis of hemostatic disorders.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	– аденозиндифосфат;
АТІІІ	– антитромбін ІІІ;
АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час;
БАПД	– $\beta_2$ -агоніст подовженої дії;
ІАТ	– індекс адгезії (ретенції) тромбоцитів;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
ІЗ	– інфекційне загострення;
МДР	– шкала медичної дослідницької ради;
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення;
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ПВ	– протромбінове відношення;
ІІІ	– протромбіновий індекс;
СРП	– С-реактивний протеїн;
ТОХ	– тест з оцінки хронічного обструктивного захворювання легень;
ТЧ	– тромбіновий час;

ФГ	– фібриноген;
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень;
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень;
AUC	– Area Under Curve (площа під ROC-кривою);
Se	– Sensitivity (чутливість діагностичного тесту);
Sp	– Specificity (специфічність діагностичного тесту).

---

Підписано до друку 29.01.2019 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 7.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)