

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І
ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯКОВЛЄВА ВІКТОРІЯ ГЕННАДІЇВНА

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

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

14.01.27 – пульмонологія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



В. Г. Яковлєва

Науковий керівник – Конопкіна Людмила Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Дніпро – 2019

АНОТАЦІЯ

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина). – 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.

Встановлено, що порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу виникають вже на ранніх стадіях патологічного процесу. Показник індексу адгезійної активності тромбоцитів (ІАТ) у хворих на ХОЗЛ в цілому був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи (42,0 [32,0–50,0] та 27,0 [24,0–32,0] % відповідно) ($p < 0,05$). У хворих з нетяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ він був практично однаковим (42,0 [26,0–47,0] та 42,0 [32,0–50,0] % відповідно) ($p > 0,05$), при цьому вищим за показник у здорових осіб ($p < 0,05$). У хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ, які отримували відповідну тяжкості хвороби медикаментозну терапію, рівень ІАТ був суттєво нижчим, ніж у хворих з тяжким перебігом хвороби, які або не приймали медикаментозних препаратів, або приймали їх вкрай нерегулярно, або приймали ліки у невідповідно низьких дозах (37,0 [26,0–48,0] та 44,5 [37,0–52,0] % відповідно) ($p < 0,05$).

При аналізі показників агрегаційної активності тромбоцитів було встановлено, що ступінь їх АДФ-індукованої агрегації як в цілому у групі

хворих на ХОЗЛ (66,1 [52,9–81,3] %), так і у підгрупах хворих з нетяжким та тяжким перебігом хвороби (70,7 [54,5–76,3] та 65,0 [52,9–82,0] % відповідно) не відрізнялась від показника контрольної групи (64,4 [54,3–70,0] %) ($p > 0,05$). Підгрупи хворих з нетяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ за рівнем показника також не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Проте, якщо у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ за умов прийому відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не відрізнявся від значення контрольної групи (56,5 [50,9–69,9] %) ($p > 0,05$), то при відсутності відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії він також був достовірно вищим (74,3 [59,7–92,9] %) за показник і контрольної групи ($p < 0,05$).

Час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у всіх групах та підгрупах обстежених був ідентичним ($p > 0,05$). Швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ не відрізнялась від показника контрольної групи (33,3 [17,6–47,3] та 37,6 [26,2–49,8] %/хв відповідно) ($p > 0,05$). Втім, якщо у хворих з нетяжким перебігом хвороби показник був достовірно нижчим ($p < 0,05$), то у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ – не відрізнявся від показника контрольної групи, маючи лише тенденцію до зниження (28,4 [12,4–39,4] та 33,5 [19,6–49,4] %/хв) ($p > 0,05$). При цьому у цих підгрупах показники були співставними ($p > 0,05$).

У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ на тлі відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії швидкість агрегації була суттєво нижчою за рівень як контрольної групи, так і підгрупи з тяжким перебігом ХОЗЛ, які її не отримували (27,6 [15,6–34,4] та 42,1 [25,6–56,2] %/хв. відповідно) ($p < 0,05$). У підгрупі хворих, які не приймали відповідну тяжкості ХОЗЛ терапією він суттєво не відрізнявся від значення контрольної групи ($p > 0,05$), що свідчить про високий тромбогенний ризик саме у хворих на ХОЗЛ з тяжкими вентиляційними порушеннями, які не отримують відповідного тяжкості хвороби медикаментозного лікування.

При розподілі обстежених хворих у залежності від наявності та характеру агрегації тромбоцитів у 47,6 % хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ визначалась

гіперагрегація та у 14,3 % – гіпоагрегація; у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ на тлі відповідної тяжкості хвороби терапії у 31,0 % випадків розвивалась гіперагрегація та у 38,0 % – гіпоагрегація; у хворих з тяжким перебігом хвороби, які не отримували медикаментозної терапії відповідної тяжкості ХОЗЛ у 57,5 % випадків розвивалась гіперагрегація та у 15,0 % – гіпоагрегація тромбоцитів.

Нами був встановлений достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок рівня ІАТ із ступенем агрегації тромбоцитів з обома індукторами агрегації та із швидкістю агрегації, індукованої колагеном, а також слабкий кореляційний зв'язок із швидкістю агрегації, індукованої АДФ ($p < 0,05$). Останнє регламентує можливість застосування більш легкої у технічному виконанні, порівняно із агрегометрією, методики визначення ІАТ для отримання заключення про агрегаційні властивості тромбоцитів.

За результатами ROC-аналізу визначення ІАТ для діагностики гіперагрегаційних порушень при АДФ- та колаген-індукованій агрегації можна оцінити як відмінну ($AUC = 0,779$). Чутливість (Se) та специфічність (Sp) тесту склали 93,33 та 91,11 % відповідно, а оптимальна точка відсікання – $> 41,0$ %.

Для прогнозування гіпоагрегаційних порушень з обома індукторами визначення ІАТ, при низькій чутливості, має достатньо високу специфічність ($Se - 47,83$ % , $Sp - 88,06$ % відповідно), що дає можливість використовувати визначення показника для діагностики гіпоагрегаційних порушень. Оптимальна точка відсікання склала $\leq 28,0$ %.

У хворих на ХОЗЛ в цілому рівні показників зовнішнього шляху згортання крові (протромбіновий індекс (ПІ), протромбінове відношення (ПВ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)) були порушеними у бік гіперкоагуляції (106,5 [99,0–112,0] %, 0,94 [0,89–1,01] та 0,93 [0,87–1,02] відповідно) порівняно з контрольною групою (97,0 [96,0–99,0] %, 1,03 [1,01–1,04] та 1,04 [1,02–1,06] відповідно), при цьому у підгрупах з нетяжким та тяжким перебігом хвороби вони були практично однаковими ($p > 0,05$). У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ за умов відповідного тяжкості хвороби

лікування вони не відрізнялись від значень контрольної групи (99,0 [95,0–103,0] %, 1,01 [0,97–1,05] та 1,02 [0,96–1,06] відповідно), тоді як при відсутності відповідного тяжкості хвороби лікування – були порушеними 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 показниками контрольної групи, так і з показниками підгрупи з тяжким перебігом хвороби, які отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ терапію.

Щодо показників внутрішнього шляху коагуляційного каскаду, то рівень активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ (с)) як у хворих на ХОЗЛ в цілому, так і у підгрупах хворих з нетяжким та тяжким перебігом хвороби (22,0 [19,6–24,5], 21,7 [19,8–25,1] та 22,0 [19,6–24,2] с відповідно) був достовірно нижчим за рівень показника у контрольній групі (24,4 [23,4–28,0] с). Підгрупи з нетяжким та тяжким перебігом ХОЗЛ за рівнем показника не відрізнялись ($p > 0,05$).

При розподілі обстежених хворих у залежності від наявності та характеру порушень на рівні зовнішнього шляху коагуляційного каскаду у 76,2 % хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ визначалась гіпекоагуляція; у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ на тлі відповідної тяжкості хвороби терапії у 41,4 % випадків розвивалась гіперкоагуляція та у 3,4 % – гіпокоагуляція; у хворих з тяжким перебігом хвороби, які не отримували медикаментозної терапії, відповідної тяжкості ХОЗЛ у 87,5 % випадків розвивалась гіпекоагуляція та у 2,5 % – гіпокоагуляція.

Рівні АЧТЧ у підгрупах з тяжким перебігом хвороби при відповідній та невідповідній тяжкості хвороби терапії також були достовірно нижчими (22,1 [20,3–25,2] та 21,7 [18,1–23,8] с відповідно), ніж у контрольній групі, не відрізняючись при цьому між собою ($p > 0,05$).

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру порушень на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду було показано, що в цілому у хворих на ХОЗЛ у 46,7 % випадків розвиваються гіперкоагуляційні порушення,

причому їх розвиток не пов'язаний ані з тяжкістю хвороби, ані з отримуваною медикаментозною терапією.

Щодо стану антизгортальної системи крові, то рівень антитромбіну III (АТ III) у хворих на ХОЗЛ в цілому був нижчим за рівень показника контрольної групи (100,0 [84,0–104,0] та 103,0 [100,0–106,0] % відповідно) ($p < 0,05$). При цьому у хворих з нетяжким перебігом ХОЗЛ він не відрізнявся від рівня показника як у осіб контрольної групи, так і у хворих з тяжким перебігом хвороби (100,0 [87,0–103,0] %) ($p > 0,05$). У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ показник був суттєво нижчим за рівень маркера у контрольній групі (100,0 [84,0–104,0] %) ($p < 0,05$). Хоча підгрупи з тяжким перебігом ХОЗЛ при відповідній та невідповідній тяжкості хвороби терапії за рівнем АТ III достовірно не відрізнялись ($p < 0,05$), у підгрупі хворих, що отримували відповідне тяжкості ХОЗЛ лікування, він був нижчим ($p < 0,05$), а у підгрупі із відсутньою відповідною тяжкості хвороби терапією – ідентичним рівню контрольної групи (86,0 [83,0–102,0] та 100,0 [86,5–107,0] % відповідно) ($p < 0,05$), що свідчить про слабку реакцію антизгортальної системи крові у відповідь на порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ.

За результатами кореляційного аналізу були встановлені достовірний середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-реактивного протеїну (СРП) та ІАТ ($p < 0,05$) та достовірні середньої сили зворотні кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку ($p < 0,05$), і рівнями ПВ, МНВ й АЧТЧ, з іншого ($p < 0,05$).

За результатами ROC-аналізу визначення СРП щодо прогнозування порушень коагуляції має середній рівень діагностичної точності ($AUC = 0,638$), а чутливість і специфічність тесту склали $Se - 53,13$ та $Sp - 77,59$ % відповідно. Оптимальна точка відсікання для СРП склала $> 4,62$ мг/л. Враховуючи високу специфічність тесту визначення рівня СРП можна використовувати для прогнозування гіперкоагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ.

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 впродовж двох місяців, 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, здебільшого у бік гіперкоагуляції. Через місяць після завершення загострення відбувається стабілізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, проте достовірно не змінюються показники коагуляційної ланки.

На основі отриманих даних був розроблений алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ. Запропонований алгоритм є якісно новим підходом до ведення цих хворих, оскільки його застосування дозволяє виділити категорії пацієнтів 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.

ABSTRACT

V. H. Yakovlieva Diagnosis and Prognosis of Primary and Secondary Haemostasis Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Qualification paper published as manuscript.

Thesis for medical science candidate degree in specialty 14.01.27 Pulmonology (222 – Medicine). – 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.

It was shown that primary haemostasis begins to develop at the early stages of the pathologic process. Platelet adhesion activity (PAA) in COPD patients was shown to be generally significantly higher than in the control group (42.0 [32.0–50.0] % and 27.0 [24.0–32.0] %, respectively) ($p < 0.05$). In patients with mild and severe COPD, its levels were substantially the same (42.0 [26.0–47.0] % and 42.0 [32.0–50.0] %, respectively) ($p > 0.05$) and higher than in healthy subjects ($p < 0.05$). In patients with severe COPD receiving adequate to severity of their disease, PAA levels were significantly lower than in patients with severe COPD who were not receiving such therapy or any medications at all, or were taking them either very irregularly or at inadequately low doses (37.0 [26.0–48.0] % and 44.5 [37.0–52.0] %, respectively) ($p < 0.05$).

The platelet aggregation activity test showed that the level of ADP-induced aggregation both in the COPD group (66.1 [52.9–81.3] %) and in the subgroups of patients with mild to severe disease (70.7 [54.5–76.3] % and 65.0 [52.9–82.0] %, respectively) was the same as in the control group (64.4 [54.3–70.0] %) ($p > 0.05$). The values in the subgroups of patients with mild to severe COPD were substantially the same ($p > 0.05$). However, while patients with severe COPD who received adequate to severity of their disease medication treatment had ADP-induced platelet aggregation similar to that measured in the control group (56.5 [50.9–69.9] %) ($p > 0.05$), patients who did not receive therapy adequate to severity of their COPD showed significantly higher level (74.3 [59.7–92.9] %) than in the control group ($p < 0.05$).

The time of ADP-induced platelet aggregation in all groups and subgroups of subjects was identical ($p > 0.05$). The ADP-induced platelet aggregation rate in COPD patients was similar to the values measured in the control group (33.3 [17.6–47.3] % per min and 37.6 [26.2–49.8] % per min, respectively) ($p > 0.05$). However, in patients with mild COPD this value was significantly lower ($p < 0.05$) while in those with severe COPD it was the same as in the control group with a decreasing

tendency (28.4 [12.4–39.4] % per min and 33.5 [19.6–49.4] % per min) ($p > 0,05$). At the same time, these subgroups had comparable values ($p > 0.05$).

Patients with severe COPD who were receiving adequate to severity of their disease treatment had a significantly lower level than subjects in the control group or patients in the severe COPD subgroup who were not treated adequate to severity of their disease (27.6 [15.6–34.4] % per min and 42.1 [25.6–56.2] % per min, respectively) ($p < 0.05$). In the inadequately treated patient subgroup ($p > 0.05$), the value did not significantly differ from that of the control group which means that COPD patients with severe ventilatory defects who do not receive adequate to severity of their disease medication treatment are at higher thrombogenic risk.

The study patients were assessed for presence and types of platelet aggregation: 47.6 % of patients with mild COPD had hyperaggregation and 14.3 % developed hypoaggregation; among patients with severe COPD who received therapy adequate to severity of their disease, 31.0 % had hyperaggregation and 38.0 % developed hypoaggregation; in the group of patients with severe COPD who did not receive therapy adequate to severity of their disease, 57.5 % had hyperaggregation and 15.0 % developed platelet hypoaggregation.

A significant direct average correlation was detected between PAA and platelet aggregation with both inducers as well as collagen-induced aggregation rate, and a weak correlation with ADP-induced aggregation rate ($p < 0.05$). The latter suggests of a potential to use a PAA measurement method which is easier to use than aggregometry for assessment of aggregation properties of platelets.

The results of the ROC analysis showed that PAA is an excellent indicator (AUC = 0.779) for diagnosis of hyperaggregation disorders occurring during ADP- and collagen-induced aggregation. Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of the test were 93.33 % and 91.11 %, respectively; the optimal cut-off point is $> 41,0$ %.

For prognosis of hypoaggregation disorders with both inducers, assessment of PAA has low sensitivity with high specificity (Se — 47.83 %, Sp — 88.06 %, respectively) which means that the indicator can be used for diagnosis of hypoaggregation disorders. The optimal cut-off point is $\leq 28,0$ %.

In general, the extrinsic coagulation pathway values (prothrombin index (PI), prothrombin ratio (PR) and international normalised ratio (INR)) of COPD patients had the signs of hypercoagulation (106.5 [99.0–112.0] %, 0.94 [0.89–1.01] and 0.93 [0.87–1.02], respectively) compared to the control group (97.0 [96.0–99.0] %, 1.03 [1.01–1.04] and 1.04 [1.02–1.06], respectively) while in mild and severe COPD subgroups these values were substantially the same ($p > 0.05$). Patients with severe COPD who were receiving adequate to severity of their disease medication treatment had values similar to those of the control group (99.0 [95.0–103.0] %, 1.01 [0.97–1.05] and 1.02 [0.96–1.06], respectively) while patients who were not treated adequate to severity of their disease showed the signs of hypercoagulation (109.0 [107.0–117.0] %, 0.92 [0.85–0.93] and 0.90 [0.82–0.92], respectively) vs. both the control group and the subgroup of severe COPD who were receiving adequate to severity of their disease medication treatment.

As for the intrinsic coagulation cascade pathway, activated partial thromboplastin time (aPTT) (s) both in general COPD population and in mild to severe COPD subgroups (22.0 [19.6–24.5], 21.7 [19.8–25.1] and 22.0 [19.6–24.2] s, respectively) was significantly lower than in the control group (24.4 [23.4–28.0] s). Mild to severe COPD subgroups had similar values of the indicator ($p > 0.05$).

The study patients were assessed for presence and types of disorders in the extrinsic coagulation cascade pathway: 76.2 % of patients with mild COPD had hypercoagulation; among patients with severe COPD who received therapy adequate to severity of their disease, 41.4 % had hypercoagulation and 3.4 % developed hypocoagulation; in the group of patients with severe COPD who did not receive therapy adequate to severity of their disease, 87.5 % had hypercoagulation and 2.5 % developed hypocoagulation.

aPTT levels in subgroups of severe COPD both treated, adequately and inadequately to severity of their disease, were also significantly lower (22.1 [20.3–25.2] and 21.7 [18.1–23.8] s, respectively) than in the control group and similar to each other ($p > 0.05$).

The distribution of the study patients by types of intrinsic coagulation cascade pathway disorders has demonstrated that 46.7 % of COPD patients develop hypercoagulation disorders which do not correlate with the disease severity or drug therapy.

As for the status of the anticoagulant system, antithrombin III (AT III) levels in general COPD population were lower than in the control group (100.0 [84.0–104.0] %) and (103.0 [100.0–106.0] %, respectively) ($p < 0.05$). However, in patients with mild COPD they were similar to the levels measured in both the control group and patients with severe COPD (100.0 [87.0–103.0] %) ($p > 0.05$). The indicator was significantly lower in patients with severe COPD than in the control group (100.0 [84.0–104.0] %) ($p < 0.05$). Though the subgroups with severe COPD receiving adequate and inadequate to severity of their disease treatment were substantially the same in terms of AT III ($p < 0.05$), in the subgroup of patients receiving adequate to severity of their COPD treatment this value was lower ($p < 0.05$) and in the inadequate to severity of their disease treatment subgroup it was identical to that measured in the control group (86.0 [83.0–102.0] % and 100.0 [86.5–107.0] %, respectively) ($p < 0.05$) indicating a weak response of the anticoagulant system to haemostasis disorders in COPD patients.

The results of the correlation analysis demonstrated that there was is a significant direct average correlation between C-reactive protein (CRP) and PAA ($p < 0.05$), and significant inverse average correlations between CRP levels, on the one hand ($p < 0.05$), and PI, INR and aPTT, on the other hand ($p < 0.05$).

The results of the ROC analysis showed that measurement of CRP for prognosis of coagulation disorders has average diagnostic accuracy (AUC = 0.638), and sensitivity and specificity of the test were: Se — 53.13 % and Sp — 77.59 %. The optimal CRP cut-off point is > 4.62 mg/L. Taking into account the high sensitivity of the test, measurement of CRP can be used for prognosis of hypercoagulation disorders in COPD patients.

It was found that patients not receiving for two months of therapy adequate to severity of their disease, in particular not administering IGCCs or only taking them in

low doses, can have deterioration in their primary and secondary haemostasis. Therapy adequate to severity of the disease, generally IGCCs, helps partial stabilise both primary and secondary haemostasis.

Both primary and secondary haemostasis with a tendency to hypercoagulation 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.

An algorithm for diagnosis and prognosis of haemostasis disorders in COPD patients was developed by using these findings. The proposed algorithm is a whole new approach to COPD treatment as it allows distinguishing the categories of patients with the highest and the lowest probable disorders in their haemostatic system.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, primary haemostasis, secondary haemostasis, phase of disease, algorithm for diagnosis of haemostatic disorders.

Список публікацій здобувача:

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 CopernicusTM, 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 CopernicusTM.

3. Перцева, Т. О. 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 CopernicusTM.*
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 CopernicusTM.*
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 CopernicusTM.*
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. Яковлєва, В. Г. Особливості адгезійної активності тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлєва // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 82–83.
9. Яковлєва, В. Г. Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлєва // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)	26
1.1. Стан системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ	27
1.2. Особливості порушення тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ	31
1.3. Особливості порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ	35
1.4. Сучасні методи діагностики та перспективні методи корекції гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ	39
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	46
2.1. Дизайн дослідження	46
2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження	50
2.3. Методи досліджень	60
2.3.1. Загальноклінічні методи досліджень.....	61
2.3.2. Спеціальні методи досліджень	63
2.3.3. Лабораторні методи досліджень	64
2.3.4. Статистичні методи	70
РОЗДІЛ 3. СТАН СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБИ.....	73
3.1. Особливості стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ різних ступенів тяжкості	74
3.2. Особливості стану коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ різних ступенів тяжкості	93

3.3. Визначення ролі системного запалення у формуванні гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ	103
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ДВОКОМПОНЕНТНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ПОКАЗНИКИ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ	113
РОЗДІЛ 5. СТАН СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	126
5.1. Особливості стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при інфекційному загостренні ХОЗЛ	126
5.2. Особливості стану коагуляційної ланки гемостазу при інфекційному загостренні ХОЗЛ	134
5.3. Визначення ролі системного запалення при інфекційному загостренні ХОЗЛ	136
РОЗДІЛ 6. ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	140
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	158
ВИСНОВКИ	174
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	178
ДОДАТКИ.....	209
Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації.....	209
Додаток Б. Копії актів впровадження та патента України на корисну модель	212

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АДФ	– аденозиндифосфат;
АТ III	– антитромбін III;
АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час;
ВРІТ	– відділення реанімації та інтенсивної терапії;
ІАТ	– індекс адгезії (ретенції) тромбоцитів;
ІГКС	– інгаляційний глюкокортикостероїд;
ІЗ	– інфекційне загострення;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
МДР	– модифікована шкала «медичної дослідницької ради»;
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення;
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за першу секунду;
ПВ	– протромбінове відношення;
ПІ	– протромбіновий індекс;
СРП	– С-реактивний протеїн;
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії;
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);
CI	– Confidence interval (довірчий інтервал);
Optimal cut-off point	– оптимальна точка відсікання ROC-кривої;
ROC	– Receiver Operating Characteristic;
SE	– Standard Error (стандартна похибка);
Se	– Sensitivity (чутливість діагностичного тесту);

- SpO₂ – saturation of O₂ (насиченість крові киснем);
- Sp – Specificity (специфічність діагностичного тесту).

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розглядається як хвороба, при якій крім ураження респіраторної системи з розвитком незворотної або малозворотної бронхіальної обструкції формуються чисельні коморбідні стани й системні ефекти. Найбільш значущими серед них є ішемічна хвороба серця (ІХС), атеросклероз, тромбоз, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) тощо [55, 165, 180, 190, 194, 198, 204, 222]. Більш ніж у 50 % випадків останні призводять або до обтяження клінічного перебігу ХОЗЛ, або до розвитку загрозливих для життя ускладнень. Результати наукових досліджень останніх років показали, що й основною причиною летальності у хворих на ХОЗЛ є не дихальна недостатність, як вважалося раніше, а саме розвиток серцево-судинних катастроф [194, 198], однією з ланок реалізації яких є гемостазіологічні порушення [36, 218].

У хворих на ХОЗЛ тяжкість бронхообструкції не завжди відповідає тяжкості клінічного перебігу хвороби. Це пов'язано з тим, що ефективність легеневого дихання залежить не лише від достатності легеневої вентиляції, а і від дифузії кисню через альвеоло-капілярні мембрани та якості мікроциркуляції легеневої тканини [34, 95, 124].

Окрім індивідуальної ефективності функціонування компенсаторних механізмів і ступеня особистого сприйняття задишки [178] на тяжкість дихальної недостатності у хворих на ХОЗЛ безпосередньо впливають зменшення різниці в парціальному тиску кисню і вуглекислого газу в альвеолах і просвіті капіляра у зв'язку зі збільшенням залишкового об'єму легень, зменшення площі поверхні дифузійного шару внаслідок скорочення легеневої паренхіми і порушення легеневої мікроциркуляції [22, 34, 95, 101, 201].

За результатами дослідження ефективність дифузійної функції легень у хворих з різними стадіями ХОЗЛ залежать як від ступенів гіперінфляції і

порушень бронхіальної прохідності [95], так і порушень мікроциркуляції у легеневій тканині [16, 118]. При цьому у хворих на ХОЗЛ визначаються і судинно-тромбоцитарні порушення зі значним тромбоутворенням, і прояви гіперкоагуляційного синдрому, при якому не утворюються масивні тромби, проте визначається підвищена готовність крові до згортання [23]. Останнє і призводить до мікротромбоутворення у системі мікроциркуляції легень.

Так, у дослідженнях зарубіжних вчених було показано, що у 35–42 % хворих на ХОЗЛ формується предтромботичний стан, що характеризується гіперкоагуляційними і гіпофібролітичними порушеннями гемостазу [215, 232], які й призводять до розвитку мікроциркуляторних змін [232].

Однією з вагомих причин декомпенсації кровообігу та мікроциркуляторних порушень у хворих на ХОЗЛ є гіперагрегація формених елементів крові [16, 25, 26, 35, 60, 88, 118].

Відомо, що під впливом шкідливих аерополітантів у хворих на ХОЗЛ створюються умови для розвитку і локального запалення у дистальних відділах дихальної системи, і системного запалення в результаті посилення продукції прозапальних цитокінів та медіаторів [4, 6, 12, 60, 129, 148, 155, 183]. Останні на тлі артеріальної гіпоксії, яка формується за умов бронхіальної обструкції, сприяють активації як судинно-тромбоцитарних, так і коагуляційних компонентів крові, що, зрештою, і призводить до дестабілізації усєї системи гемостазу [27, 37, 63, 79, 115, 125, 132, 145, 159, 160, 226].

Не дивлячись на те, що питання причин розвитку гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ широко вивчаються науковцями світу [27, 36, 74], втім, механізми цих змін, їх вплив на клінічний перебіг хвороби, зв'язок з фазою патологічного процесу та отримуваною терапією залишаються маловивченими. Попередження ж розвитку фатальних наслідків порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ уже на ранніх етапах формування патології могли б значно знизити рівень інвалідності й смертності, а також покращити якість життя цієї категорії хворих.

Таким чином, необхідність проведення комплексного дослідження, присвяченого уточненню механізмів гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ з урахуванням характеру змін у судинно-тромбоцитарній і коагуляційній ланках гемостазу, а також удосконаленню діагностики й оптимізації ведення хворих на етапах їх спостереження, обґрунтовують актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини 1 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.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні завдання:

- 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 β_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, впровадження їх у практику. 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 англomовному виданні), 4 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (з них 2 – у англomовному міжнародному виданні).

РОЗДІЛ 1
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(огляд літератури)

На сьогоднішній день ХОЗЛ визначається як поширена хвороба, що характеризується стійким, не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів, асоціюється з незвичною та посиленою хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів на дію шкідливих часток і газів [83, 98, 132, 135, 150, 189, 228]. Поряд із ураженням респіраторної системи ХОЗЛ супроводжується розвитком чисельних коморбідних станів та позалегенових системних проявів (системних ефектів, системних реакцій тощо), які здатні обтяжувати перебіг хвороби у окремих хворих [90, 98, 116, 125, 155, 157, 237]. Розвиток позалегенових ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне та прогностичне значення для перебігу й розвитку ускладнень хвороби [9]. Крім цього, з прогресуванням клінічних проявів та тяжкості перебігу ХОЗЛ підвищується і виразність та частота виникнення позалегенових патологічних станів й супутніх патологій [155, 157, 237], вагоме місце серед яких займають серцево-судинні захворювання (ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), атеросклероз, тромбоз, ТЕЛА).

У виникненні та прогресуванні порушень серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ порушення у системі гемостазу мають досить вагоме значення [21, 69, 76, 90, 165, 190, 194, 198, 204, 222]. 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, а суто тромбоемболічні ускладнення у хворих на ХОЗЛ розвиваються удвічі частіше, ніж у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями без ХОЗЛ [45, 98, 127, 128, 155, 166, 170, 234]. Дослідження останніх років вказують на те, що зростання

смертності у хворих на ХОЗЛ здебільшого зумовлене зростанням тромбогенного потенціалу крові на фоні виражених порушень згортальної системи [29, 80].

1.1. Стан системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ

Гемостазіологічні параметри крові є її біологічною характеристикою та відображають здатність крові підтримувати стабільний гомеостаз для забезпечення її основних функцій. Підтримання стабільних реологічних властивостей крові забезпечується судинно-тромбоцитарною (первинною, клітинною), коагуляційною (вторинною, плазмовою) та фібринолітичною ланками гемостазу [15, 17, 21, 69, 76, 91, 105, 240].

Оскільки порушення гемостазу лежать в основі багатьох кардіоваскулярних захворювань та є причиною таких тяжких ускладнень, як тромбоемболія, інфаркт міокарда й інсульт, увагу вчених привертає той факт, що у хворих на ХОЗЛ з серцево-судинними захворюваннями ризик гемостазіологічних порушень удвічі вищий порівняно з хворими на серцево-судинні захворювання без супутніх бронхообструктивних захворювань. Також встановлено, що тромбоемболічні ускладнення у хворих на ХОЗЛ розвиваються удвічі частіше, ніж у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями без ХОЗЛ [28, 155, 166, 170, 216]. При цьому під час загострення ХОЗЛ, яке супроводжується наростанням гіпоксії, ризик фатальних порушень коагуляції зростає [73, 168, 191, 221, 225, 229, 231]. Так, у дослідженні J. Rizkallah [220] показано, що у 17,8 % хворих із загостренням ХОЗЛ, які потребували госпіталізації, після більш детального обстеження була виявлена ТЕЛА. Не дивлячись на поганий прогноз подальшого перебігу ХОЗЛ та ризик для життя пацієнта прижиттєва діагностика цього ускладнення викликає труднощі у зв'язку із подібністю його клінічних проявів із симптомами загострення ХОЗЛ [65]. Тому, на сьогодні, вивчення

способів попередження та профілактики фатальних наслідків порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ є актуальним напрямом наукових досліджень.

Система гемостазу – це постійно функціонуюча багатокомпонентна система, у якій як на рівні клітинної (ендотеліально-тромбоцитарна), так і на рівні ферментної (згортання крові, фібриноліз) ланок процеси активації та інгібіції підтримуються у динамічній рівновазі.

На думку вчених порушень гемореологічного статусу у хворих на ХОЗЛ реалізується як через запальну активність клітин легеневої тканини, що сприяють розвитку хронічного системного запалення та активують прозапальні цитокіни і гострофазні протеїни у плазмі хворих, так і через вентиляційну гіпоксемію, яка, в свою чергу, сприяє розвитку циркуляторної та тканинної гіпоксії, змін газового складу крові, порушення мікроциркуляції та розвитку оксидантного стресу.

Легені, як відомо, виконують важливу функцію у регуляції агрегатного стану крові, процесів згортання та фібринолізу. Саме у легенях містяться фактори, регулюючі процеси коагуляції та антикоагуляції (гепарин, плазміноген та його активатори тощо) [123].

У хворих на ХОЗЛ посилення локального запалення у бронхах, легеневій паренхімі та судинах призводить до системної дії медіаторів і маркерів запального процесу, сприяє прогресуванню як атеросклерозу та кардіоваскулярних ефектів, так і порушень гемостазу [4, 6, 12, 32, 60, 129, 148, 155, 183].

Колонізація патогенних організмів у дихальних шляхах, особливо під час загострення ХОЗЛ, призводить до вивільнення прозапальних цитокінів [46, 82, 99, 112]. Надмірна секреція останніх сприяє активації системної запальної реакції та поглибленню її деструктивного впливу як на формені елементи крові, так і на ендотеліоцити кровоносних судин [31, 94]. Існує думка, що порушення функції ендотелію судин пов'язані також з підвищенням утворення тромбіну (кофактора синтезу тромбоксану A_2), який, є посередником активації тромбоцитів [14, 149]. У свою чергу тромбоксан A_2

є важливий медіатор агрегації і дегрануляції тромбоцитів. Підвищення рівня тромбоксану А2 активує агрегацію тромбоцитів, сприяючи розвитку артеріальної гіпертонії, гематологічних порушень, гіперпластичних змін судинної стінки та спазму артерій. Зазначені гемореологічні порушення супроводжуються розвитком мікроциркуляторної гіпоксії [226].

Крім цього, доведено, що у хворих на ХОЗЛ при підвищенні виразності системного запалення прогресивно посилюються прояви оксидантного стресу [120, 152]. Вплив тютюнокуріння та промислових поллютантів сприяє поглибленню вказаних патофізіологічних реакцій [6, 60, 107, 125, 136, 140, 144, 218]. В основі цих процесів лежить патогенна дія речовин, які вивільняються при курінні, та поллютантів і газів, які знаходяться у повітрі. Ці речовини викликають оксидантну агресію на слизову оболонку дихальних шляхів активними формами кисню, діоксидами азоту й сірки та вільними радикалами, що і призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та пошкодження біологічних мембран як клітин ендотелію судин, так і клітин приймаючих участь у процесах згортання крові [10, 11, 18, 31, 53, 84, 110, 155, 161, 162, 203, 205].

Деструктивна дія медіаторів та продуктів системного оксидантного стресу на судинну стінку сприяє опосередкованій активації коагуляційної та пригніченню фібринолітичної систем крові та розглядається як вагомий механізм розвитку тромботичних ускладнень [30, 43, 47, 100, 109, 185, 206, 235]. Тому на сьогоднішній день пошкодження ендотелію з послідовним розвитком ендотеліальної дисфункції вважають одним із системних проявів ХОЗЛ [11, 31, 49, 68, 72, 106].

Оскільки ХОЗЛ є хворобою, якою хворіють здебільшого пацієнти середнього та літнього віку, деякі зарубіжні й вітчизняні вчені вважають, що роль у розвитку порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ може відігравати і віковий аспект [27, 64, 77, 89]. Так, у дослідженнях вітчизняних та зарубіжних вчених було визначено, що хворі на ХОЗЛ, старші за 60 років, мають значні зсуви в бік підвищення згортальної властивості крові на рівнях

як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу [27, 89]. Так, у дослідженні Я. О. Дзюблика [89] показано, що порушення обох ланок гемостазу визначались у хворих на ХОЗЛ як середнього, так і літнього віку. У хворих літнього віку порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у бік гіперагрегації тромбоцитів визначались частіше порівняно із хворими, молодшими за 60 років (у 63 та 40 % випадків відповідно). Ознаки гіперкоагуляції у хворих літньої групи також були більш виражені (етаноловий тест – $1,29 \pm 0,11$ та $0,61 \pm 0,09$ умов. од., рівень фібріногену – $5,08 \pm 0,27$ та $3,57 \pm 0,14$ г/л відповідно), але, на відміну від осіб середнього віку, було значне пригнічення й фібринолітичної функції крові (плазмовий лізис – $415,8 \pm 72,3$ та $138,5 \pm 7,6$ с відповідно) [89]. Слід враховувати, що у осіб літнього віку, а особливо у хворих на ХОЗЛ, частіше зустрічаються серцево-судинні захворювання та пов'язані з ними системні порушення [29, 80], при яких можуть відбуватися зміни як у системі гемостазу в цілому, так і у окремих її ланках. Оскільки ХОЗЛ є хворобою, яка характеризується вираженою поліморбідністю з переважанням серцево-судинних захворювань серед супутніх патологій, досі немає даних стосовно основних патофізіологічних механізмів розвитку порушень гемостазу у цієї категорії хворих.

Іншою патогенетичною ланкою порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ є тканинна гіпоксія. Останні дослідження вказують на те, що тканинна гіпоксія, яка виникає через порушення бронхіальної прохідності, разом із вільнорадикальними процесами та хронізацією запальної реакції у хворих на ХОЗЛ сприяють поглибленню дестабілізації системи гемостазу [40, 66, 213].

У літературних джерелах є дані про те, що наростання проявів гіпоксії, виразності системного запалення та прогресування клінічних проявів у хворих на ХОЗЛ підвищують і ризик тромбоутворення [103, 195, 229]. Ці процеси мають особливе значення під час загострення патологічного процесу, оскільки саме у цей час хворі відмічають виражене посилення задишки, почуття нестачі повітря, які виникають через прогресування

бронхообструктивного синдрому. Розвиток гіпоксії призводить до запуску механізмів, які посилюють виразність системних ефектів, зокрема й порушень гемостазу.

Отже, результати останніх досліджень свідчать про важливу роль порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ у перебігу, розвитку ускладнень та прогнозі хвороби. Враховуючи їх обтяжливий характер, своєчасна діагностика гемостазіологічних порушень може бути базисом для розробки диференційованих, патогенетично обґрунтованих програм для покращення результатів ведення хворих на ХОЗЛ [36, 90].

1.2. Особливості порушення тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ

Відомо, що більше ніж у третини хворих на ХОЗЛ виявляються порушення гемореологічного статусу [27, 36, 74]. При цьому порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу прогресують пропорційно до стадії ХОЗЛ [8].

Результати останніх досліджень свідчать про те, що процеси системного запалення, які розвиваються при ХОЗЛ у якості патофізіологічної реакції організму на пошкодження, характеризуються порушенням мікроциркуляції та супроводжуються змінами судинної проникності, підвищенням рівня фібрину та фібриногену, прилипанням до стінок судин тромбоцитів і вивільненням із них гранул, що призводить до посилення їх адгезійної та агрегаційної активності [39, 48, 50, 62, 169, 192, 193]. Процес активації адгезії тромбоцитів є відповіддю на порушення цілісності судинної стінки, проте його неконтрольований перебіг сприяє посиленню тромбоутворення [103].

Тромбоцити у зв'язку з притаманною їм властивістю до адгезії та агрегації у місцях пошкодження судинної стінки приймають участь як у

процесах підтримки нормального гомеостазу, так і у патологічному тромбоутворенні. Однією з основних ланок реалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу є саме активність кров'яних пластинок.

Виконання тромбоцитами їх функцій забезпечується саме їх особливою будовою. Двома основними властивостями тромбоцитів є здатність до адгезії та агрегації між собою та до судинної стінки. Відомо, що у тромбоцитах містяться гранули, при виході яких активуються рецептори на поверхні клітини, що призводить до склеювання поверхні клітин між собою. Цей процес і є адгезією. Процес адгезії реалізується у дві фази: зворотньої (без виходу гранул) та незворотньої агрегацію (з виходом гранул та активацією поверхневих рецепторів, після чого клітина втрачає свої властивості і не здатна реагувати на подразник повторно) [63].

Результати деяких досліджень доводять, що у патогенезі позалегенових ефектів ХОЗЛ, крім розвитку хронічного запалення дихальних шляхів та судин, важливу роль відіграє також дисбаланс протеолітичних ферментів і антипротеаз, зміни апоптично-цитокінової системи, які здійснюють регуляторну функцію та контроль за білковим та нуклеїновим гомеостазом організму [7, 41]. Тому судинно-тромбоцитарні зміни у хворих на ХОЗЛ, найбільш імовірно, відбуваються в результаті розвитку запального процесу у легеневій тканині за рахунок підвищення продукції прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [74, 105, 122, 123, 125, 145, 159, 160], які виступають у ролі медіаторів міжклітинних комунікацій. Основний механізм їх впливу на процеси гемостазу полягає у продукції хематоксичних факторів і молекул адгезії (хемокіни, інтегрини, селектини) [167], що, зрештою, стимулює посилення адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та призводить до посилення їх агрегаційних властивостей [186]. Хронічне персистуюче запалення призводить до підвищення рівнів маркерів системного запалення, одним з яких є С-реактивний протеїн (СРП) [3, 52, 60, 112, 141, 142, 143, 155, 159, 174, 196, 200, 208], який не лише стимулює продукцію цитокінів та активує систему комплементу, а й посилює адгезію

формених елементів крові (лейкоцитів, нейтрофілів тощо) до судинного ендотелію [3, 31, 134, 174, 196, 200]. Підвищення рівня СРП є несприятливим прогностичним фактором як перебігу ХОЗЛ [161, 219, 194], так і розвитку кардіоваскулярних подій, що можуть загрожувати життю хворого [159, 223]. При цьому доведено, що у хворих на ХОЗЛ рівень СРП залишається високим як у стабільну фазу патологічного процесу, так і у період загострення хвороби [2, 3, 112, 141, 173, 194, 203].

Серед вчених існує думка, що фактор тютюнопаління може сприяти розвитку порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу через безпосередній вплив на стан ендотелію кровоносних судин та дисбаланс вазоактивних медіаторів [107, 239]. Відомо, що тютюнопаління є головним і достовірно встановленим предиктором виникнення й прогресування ХОЗЛ, який сприяє збільшенню кількості клітин запалення у дистальних відділах респіраторної системи, зниженню їхньої деформабельності шляхом полімеризації актину клітин, що, у свою чергу, поглиблює хронічне запалення у легеневій тканині [50, 53, 99, 158, 193]. За даними Е. В. Привалової [107] наростання тяжкості ХОЗЛ у пацієнтів, що курять, супроводжується посиленням агрегаційної активності тромбоцитів.

Встановлено також, що аномальна запальна реакція у легенях при ХОЗЛ є хронічною та поступово прогресуючою. При цьому припинення впливу як основного етіопатогенетичного фактора (куріння), так і інших факторів біологічного (бактерії, віруси, паразити), фізичного (травми, опромінення) й хімічного/метаболічного (гіпоксія, порушення метаболізму) характеру не впливає на швидкість її прогресування [71, 209]. Так, за результатами останніх досліджень зарубіжних вчених не було виявлено суттєвих відмінностей між показниками активності тромбоцитів як у хворих на ХОЗЛ, які продовжують курити та практично здоровими курцями, так і між хворими на ХОЗЛ, що курять, та тими, що кинули курити [107, 205, 229].

Іншим патогенетичним механізмом реалізації порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, крім розвитку системного запалення та ендотеліальної дисфункції, вчені називають наростаючу пропорційно тяжкості хвороби гіпоксемію [5], роль якої особливо зростає під час загострення ХОЗЛ. У фазу загострення порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, з одного боку, зустрічаються досить часто – більш ніж у третини хворих, а, з іншого, є досить виразними [160, 199]. Посилення викиду прозапальних цитокінів і медіаторів запалення під час загострення ХОЗЛ сприяє розвитку порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу за рахунок активації процесу адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та посилення їх агрегаційних властивостей [160, 186, 199].

Втім, результати останніх досліджень вказують на те, що і у стабільну фазу патологічного процесу виникають порушення показників тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, в основному через посилення агрегаційних властивостей тромбоцитів [74, 199]. Так, за даними О. А. Меренкової та Н. Є. Моногарової вищезазначені порушення зустрічаються у 12,5 % хворих [74], а за даними J. D. Macclay із співавторами – аж у 25% пацієнтів [199].

Привертає увагу той факт, що у деяких хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу можуть відбуватись і гіпокоагуляційні порушення. Раніше вважалось, що тільки застосування системних стероїдів мало вплив на функціонування системи гемостазу [179, 181]. На сьогоднішній день стало відомо, що тривалий прийом як системних стероїдів так і ІГКС призводить до зниження синтезу колагену та атрофії шкірного покриву, що часто спостерігається і у хворих на ХОЗЛ [163, 180, 181]. Існує думка, що тривалий прийом ІГКС блокує синтез тромбоксану А₂, який приймає безпосередню участь в реакції вивільнення гранул тромбоцитами, тим самим знижуючи їх агрегаційну активність [56].

Так, у дослідження А. G. Palma-Carlos [214] у хворих на бронхіальну астму, які тривалий час приймали ІГКС, визначалось зниження агрегаційної активності тромбоцитів у 43,0 % випадків.

Щодо ХОЗЛ, то вітчизняними авторами було показано, що майже у чверті пацієнтів агрегаційна активність тромбоцитів є нижчою, ніж у практично здорових осіб [74]. Аналогічні результати були отримані й зарубіжними дослідниками, які встановили, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу хвороби, при оцінці показників агрегатометрії для виконання якої у якості індукторів агрегації використовували аденозиндифосфат (АДФ) та колаген, агрегаційні властивості тромбоцитів були достовірно нижчими, ніж у практично здорових осіб [117]. З огляду на це заслуговують уваги не лише хворі з наявністю гіперагрегаційних порушень, а й ті, що мають гіпоагрегацію тромбоцитів [56].

Слід зазначити, що хронічне системне запалення разом із прогресуючою ендотеліальною дисфункцією може викликати збільшення частки тромбоцитів схильних до зворотньої активації [15, 37]. Тривалий вплив стимулюючих факторів може призводити до виснаження пулу зберігання тромбоцитів та ослаблення інтенсивності реакції вивільнення гранул при їх повторній активації [117].

В цілому, причини та механізми розвитку порушень гемостазу залишаються маловивченими, а існуючі дані є інколи суперечливими. Остаточно не визначеним залишається питання про зв'язок гіпо- та гіперагрегаційних порушень з тяжкістю ХОЗЛ та клінічним перебігом хвороби, що обумовлює необхідність подальшого вивчення цих питань.

1.3. Особливості порушення коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ

При ХОЗЛ посилення внутрішньосудинного згортання пов'язано із потраплянням в кров стимуляторів адгезії та агрегації тромбоцитів,

пошкодженням ендотеліальної стінки токсинами та імунними комплексами та супроводжуються порушеннями на рівні і коагуляційної ланки гемостазу. У багатьох дослідженнях було встановлено, що у хворих на ХОЗЛ відбувається підвищення рівнів фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібрину [89, 212].

Встановлено, що легені виконують важливу роль у регуляції процесів згортання крові. Саме у легенях синтезуються фактори, регулюючі процеси коагуляції та антикоагуляції (гепарин, плазміноген з його активаторами тощо) [27, 123]. Багато факторів системи гемостазу є реактантами гострої фази запалення, у зв'язку з чим запальні реакції, які розвиваються у легенях, можуть призводити до порушень коагуляційних властивостей крові, особливо під час загострень патологічного процесу. Такі процеси відбуваються при багатьох захворюваннях дихальної системи, у тому числі і при ХОЗЛ [27, 70].

Так, порушення реологічних властивостей крові у фазу загострення патологічного процесу відбувається у 73,7% хворих на ХОЗЛ навіть з нетяжким перебігом хвороби (при I та II ступенях вентиляційних порушень), що проявляється підвищенням внутрішньої в'язкості еритроцитів та уявної в'язкості крові за швидкості зсуву 1c^{-1} , а також посиленням схильності формених елементів крові до патологічної агрегації, що супроводжується активацією запального процесу та порушенням мікроциркуляції. Так, у дослідженні М. М. Єгорової [28] у хворих на ХОЗЛ було визначено підвищення в'язкості цільної крові на 23–27,0 % та плазми – на 21,5 % порівняно з практично здоровими особами. При цьому порушення гемостазіологічного профілю визначалось у хворих на ХОЗЛ як із супутнім серцево-судинним захворюванням, так і без нього [28]. Також було зафіксовано значне підвищення рівнів цитокінів – прозапального фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) у 1,5 рази та протизапального інтерлейкіну-4 – у 5,3 разів, що підтверджує посилення активності запального процесу у хворих на ХОЗЛ [38, 85, 121, 177].

Розвиток коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ патофізіологи пов'язують, з одного боку, із розвитком системного запалення, оскільки деякі фактори системи гемостазу є реактантами гострої фази запалення [27], а з іншого боку, – із впливом гіпоксії, яка виникає за рахунок розвитку бронхіальної обструкції, що є основною патогенетичною ланкою при ХОЗЛ.

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу відбуваються певні зміни плазмових показників (рівнів фібриногену, активності еуглобулінових фракцій крові тощо) у бік гіперкоагуляції на фоні нормальних показників антикоагуляційної ланки гемостазу [36, 89, 101, 119, 172, 230]. При цьому вказані зміни можуть розвиватись і на фоні зниження фібринолітичної властивості крові, а саме зниження рівня антитромбіну III, ймовірно, через тривалу стимуляцію антикоагуляційних процесів, і як наслідок, виснаження фібринолітичної ланки [179, 202].

Результати останніх досліджень патофізіологічних процесів при ХОЗЛ вказують на те, що посилення запальної реакції у легенях, та судинах сприяє надмірній активації таких плазмових елементів, як тромбін, фібриноген і плазмін [123, 234].

Доведено, що фібриноген є маркером гостроти патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ, [96]. Зростання рівня фібриногену, який є складовою частиною як коагуляційної системи, так і гострофазним білком, асоціюється з підвищенням ризику розвитку порушень гемостазу як у хворих на ХОЗЛ так і при серцево-судинних захворюваннях [211]. При цьому у хворих на ХОЗЛ навіть такі значні порушення у системі гемостазу характеризуються відсутністю реакції з боку антизгортальної системи крові, що, ймовірно, пов'язане з виснаженням компонентів згортальної та фібринолітичної систем [139, 236].

Існують припущення, що підвищенню рівня фібриногену у крові сприяє фактор тютюнопаління. Проте не було встановлено достовірного зв'язку між порушеннями на рівні коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ та фактором куріння [229].

Зміни у системі гемостазу у хворих на ХОЗЛ тісно пов'язують як із запаленням у дистальних відділах дихальних шляхів [27, 138, 186, 223], так і розвитком системної запальної реакції, що характеризується підвищенням продукції прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [27, 138, 186, 223]. Так, СРП, рівень якого підвищується при запальних процесах (зокрема при ХОЗЛ), може посилювати продукцію інших прозапальних цитокінів, активувати систему комплементу, стимулювати захоплення ліпопротеїдів низької щільності макрофагами, посилювати адгезію лейкоцитів до судинного ендотелію, а, відповідно, і поглиблювати порушення коагуляційних властивостей крові [186].

У дослідженнях вітчизняних вчених було показано, що у хворих на ХОЗЛ рівень фібрину, активність еуглобулінових фракцій крові, а також рівень фібриногену, який є не лише фактором коагуляційної ланки гемостазу, а й маркером запальної реакції [227], були достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб [89]. У свою чергу, результати досліджень зарубіжних вчених вказують на те, що наростання задишки і погіршення вентиляційних показників у пацієнтів з ХОЗЛ супроводжуються підвищенням ступеня порушень показників системи гемостазу [117, 172].

Коагуляційні порушення у хворих на ХОЗЛ також можуть бути обумовлені бронхіальною обструкцією, яка є основною патогенетичною ланкою хвороби та може призводити до артеріальної гіпоксії, у відповідь на яку виникає компенсаторна стимуляція еритропоезу та посилення викиду катехоламінів у кров. Розвиток гіпоксії супроводжується погіршенням реологічних властивостей крові, що призводить до посилення в'язкості крові та порушення мікроциркуляції [16, 33, 92].

Гіпокаліємія і респіраторний ацидоз, котрі супроводжують гіпоксію, наряду із системними запальними реакціями, сприяють активації факторів коагуляції, що, зрештою, призводить до дестабілізації коагуляційної ланки гемостазу [23, 33, 58, 115, 213, 231].

Досить мало робіт присвячено вивченню зв'язку порушення коагуляційної ланки гемостазу з тяжкістю перебігу ХОЗЛ [172, 184]. Існує думка, що гіперкоагуляційні механізми при прогресуванні патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ набувають стрімкопрогресуючого характеру [39, 48].

Так, відомо, що порушення деяких коагуляційних параметрів гемостазу залежать від ступеня порушення вентиляційної функції легень. А. Lekka [172] встановив достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем фібриногену та об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), з одного боку, та рівнем показника тиску вуглекислого газу крові (рСО₂) та рівнем ОФВ₁, з іншого. Проте, і до тепер, остаточно не визначено, на яких рівнях коагуляційного каскаду виникають порушення гемостазу та формується їх залежність від фази патологічного процесу. Для вчасної корекції порушень коагуляції клініцисту необхідно мати простий і доступний спосіб діагностики порушень гемостазу, а також знати, які саме показники коагулограми є найбільш інформативними маркерами порушень у системі згортання крові. У зв'язку з вищесказаним важливим залишається питанням вивчення порушень коагуляційної ланки гемостазу на різних рівнях фізіологічного процесу, особливо у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ, які складають особливу групу ризику щодо розвитку фатальних наслідків порушень гемостазу.

1.4.Сучасні методи діагностики та перспективні методи корекції гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ

Розповсюдженість та клінічне значення коморбідних станів і системних ефектів у хворих на ХОЗЛ, в тому числі і порушень гемостазу, роблять проблеми їх прогнозування, діагностики, лікування та профілактики однією з найбільш актуальних [38, 42, 65, 121].

Зацікавленість викликають як розробка алгоритмів ранньої діагностики порушень на рівні судинно-тромбоцитарної й коагуляційної ланок гемостазу, так і вивчення способів їх профілактики й корекції, включаючи препарати базисної терапії ХОЗЛ.

У літературі досить широко представлені дані щодо стану та методів діагностики гемостазіологічних порушень у хворих з різноманітними серцево-судинними захворюваннями (АГ, ІХС, метаболічний синдром, ТЕЛА тощо) [86, 87, 146, 151]. Проте, представлені дані про порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ стосуються порушень лише окремих гемостазіологічних маркерів. Досить мало досліджень, що вивчають стан гемостазу у хворих на ХОЗЛ із комплексною оцінкою порушень на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок згортальної системи крові [36, 74].

Також досі не визначений зручний та доступний для лікаря-клініциста і пацієнта з ХОЗЛ алгоритм ранньої діагностики й прогнозування гемостазіологічних порушень, що дало б можливість вчасно призначити необхідні профілактичні заходи, включаючи медикаментозну корекцію, щодо попередження розвитку несприятливих для подальшого перебігу хвороби та фатальних для життя і здоров'я хворого ускладнень.

На сьогоднішній день не існує єдиної думки щодо інформативності та відтворюваності методик комплексної оцінки гемостазіологічних порушень. Відсутні чіткі уявлення про критерії лабораторної оцінки порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ, особливо на рівні судинно-тромбоцитарної ланки. Остаточно не визначені механізми розвитку та роль тромбоцитів у патогенезі цих порушень [103, 233].

Донедавна діагностика порушень гемостазу та їх оцінка традиційно проводились за показниками коагулограми, проте на сьогоднішній день медичні технології дозволяють детальніше вивчити не лише особливості коагуляційної та антикоагуляційної систем крові, а і судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу [37, 59, 77, 78, 104, 164]. Вплив ендотеліальної дисфункції, дисбалансу згортальної та протизгортальної систем крові,

мікротромбоутворення на стан судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу може бути опосередковано вивчений шляхом оцінки агрегаційних властивостей тромбоцитів методом агрегометрії [107, 197, 240]. Тому, все ширше використовують агрегометрію як принципово новий метод діагностики активності тромбоцитів, який дозволяє визначити порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу вже на ранніх (доклінічних) етапах порушень функціональних властивостей тромбоцитів [37, 105, 107, 130, 147, 153]. Останні дослідження вказують на те, що метод агрегометрії є надійним та достовірним методом діагностики порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ, показники якого достовірно корелюють як із показниками клінічного перебігу хвороби, так і з параметрами вентиляційної функції легень [8, 107].

Значна поширеність ХОЗЛ та недостатня ефективність існуючих методів лікування й профілактики, а також зростання рівня інвалідизації у працездатному віці визначають ХОЗЛ як одну з найактуальніших проблем сучасної клінічної пульмонології, що зумовлює необхідність вивчення механізмів патогенезу хвороби та розробки нових способів лікування, включаючи й коморбідні стани та системні ефекти [128, 187].

Оскільки такі системні порушення, як дисбаланс системи гемостазу та порушення мікроциркуляції впливають на тяжкість перебігу та прогноз хвороби, актуальним є своєчасне призначення медикаментозних засобів, які сприяють забезпеченню нормалізації показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, а також зниженню виразності системного запалення [58, 193].

Останнім часом у науковій літературі з'явилися дані про можливості корекції порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ через вплив на їх основні патогенетичні ланки [24, 75, 121, 137]. Дослідження вказують на можливість корекції порушень на різних рівнях системи гемостазу як за допомогою лікарських засобів протизапальної дії, у тому числі й ІГКС [24, 121], так і за

допомогою бронходилататорів [75], котрі зазвичай використовують пацієнти ХОЗЛ.

Незважаючи на успішне застосування практичною медициною сучасних схем лікування, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, спостерігається зростання кількості летальних випадків серед хворих на ХОЗЛ [61, 97, 118, 126, 127, 161]. Важливим питанням у лікуванні ХОЗЛ є і проблема прихильності хворих до призначеної терапії. У дослідженнях вітчизняних вчених було показано, що лише 51,0 % хворих, яким був встановлений діагноз ХОЗЛ та призначена відповідна тяжкості хвороби базисна терапія, мали достатній комплаєнс до призначеного лікування. При цьому хворі на ХОЗЛ, здебільшого, також мають супутні серцево-судинні захворювання, зокрема АГ. Комплаєнс до лікування супутньої АГ складає лише 42,0 %. Лише тісна співпраця пацієнта й лікаря, який на кожному візиті надає хворому розгорнуту інформацію щодо необхідності прийому ліків, дозволяє підвищити рівень комплаєнсу до призначеного лікування основного (до 88,0 %) та супутнього (до 86,0 %) захворювання [79].

На сьогоднішній день як соціально-економічні проблеми, так і особисті переконання хворих є основними причинами недосягнення комплаєнсу стосовно призначеного лікування. Важливу роль у прихильності хворих до лікування ХОЗЛ відіграє і відсутність часу у лікаря-клініциста для надання розгорнутої інформації щодо призначеної терапії та необхідності точного виконання рекомендацій. Розробка способів корекції системних ефектів ХОЗЛ, в тому числі й порушень гемостазу, за допомогою базисної терапії хвороби дозволить підвищити прихильність хворих до лікування.

На сьогоднішній день основними напрямками корекції порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ є вплив на їх основні патогенетичні ланки на рівнях як судинно-тромбоцитарного так і коагуляційного гемостазу. Так, у дослідженнях зарубіжних вчених зазначено, що тривале (протягом року) спостереження за хворими на ХОЗЛ, які отримували базисну терапію, не виявило значної динаміки рівнів функціональних і морфологічних

показників тромбоцитів [117]. Проте досі не встановлено, яке саме значення для стану усіх гемостазіологічних показників має призначення відповідної тяжкості хвороби базисної терапії та яким чином вона може впливати на стан системи гемостазу в цілому.

На сьогоднішній день вже розроблені сучасні та принципово нові схеми лікування хворих на ХОЗЛ, які включають застосування як нових комбінацій препаратів базисної терапії, так і альтернативних напрямів корекції патофізіологічних порушень, що розвиваються при ХОЗЛ. Існують дані, що призначення медикаментозного лікування, направлено на зменшення запалення, також сприяє і стабілізації порушень гемостазу. Так, у роботі В. К. Гаврисюка із співавторами [24] було показано, що вже через одну добу після прийому фенспіриду гідрохлориду у хворих на ХОЗЛ достовірно знижується ступінь агрегаційної активності тромбоцитів. Ефективність фенспіриду у корекції порушень гемостазу обумовлена його здатністю знижувати агрегаційну активність тромбоцитів [44]. Препарат, який характеризується вираженою протизапальною дією, через вплив на запальні процеси у хворих на ХОЗЛ сприяє і стабілізації як тромбоцитарного гемостазу, так і реологічних властивостей крові.

Інші дослідження також вказують на те, що застосування фенспіриду у складі лікувальної програми хворих на ХОЗЛ позитивно впливають не тільки на агрегаційну активність тромбоцитів, а і на реологічні властивості крові і у стабільну фазу хвороби, і під час загострення ХОЗЛ [38, 121].

Так, результати досліджень Д. В. Добрянського [36] свідчать про те, що застосування фенспіриду у хворих на ХОЗЛ сприяє стабілізації основних показників, що характеризують гемореологічний статус.

Є дані, що застосування відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії у пацієнтів із порушенням гемостазу у бік гіперкоагуляції може сприяти і активації фібринолітичної системи крові [108].

У свою чергу, результати дослідження М. М. Єгорової [75] свідчать про те, що застосування тіотропіуму броміду у хворих на ХОЗЛ не лише

призводить до бронходилатації, а й може сприяти покращенню згортальних властивостей крові, тим самим позитивно впливаючи на увесь гемореологічний профіль.

Результати деяких досліджень вказують на те, що використання системних глюкокортикостероїдів не виявило позитивного впливу на показники системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ [20, 117, 238, 182]. Оскільки останні широко застосовуються у фармакотерапії загострення хвороби, пошук нових та ефективних напрямів лікування, у тому числі й застосування ІГКС, з урахуванням показників системи гемостазу у цієї категорії хворих на сьогоднішній день є перспективним напрямом наукових досліджень.

Отже, механізми розвитку порушень тромбоцитарно-судинної й коагуляційної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ, а також рівні виникнення цих порушень як у стабільну фазу хвороби, так і у фазу загострення патологічного процесу і на сьогодні все ще залишаються маловивченими. Мало досліджень присвячено і вивченню впливу як лікарських засобів, які зазвичай приймають хворі для усунення бронхіальної обструкції, так і медикаментів дія яких направлена на корекцію та нормалізацію рівнів гемостазіологічних показників.

Враховуючи усе вищезазначене, а також беручи до уваги те, що найпроблемнішою категорією хворих стосовно подальшого прогнозу є пацієнти з тяжкою бронхообструкцією, особливо під час загострення патологічного процесу, перспективним є вивчення можливості корегування порушень рівнів показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ, з урахуванням клінічного перебігу хвороби, фази патологічного процесу та виразності системного запалення.

В свою чергу, визначення особливостей порушення гемостазу та формування групи ризику серед хворих на ХОЗЛ щодо виникнення гемостазіологічних порушень, а також, розробка алгоритму діагностики та прогнозування цих порушень з урахуванням тяжкості перебігу хвороби, виразності системного запалення та отримуваної терапії, дасть можливість

провести комплекс заходів по попередженню виникнення тяжких наслідків порушень гемостазу та сприятиме ефективності подальшого ведення хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження, дизайн якого представлений на рис. 2.1, було виконано упродовж 2012–2015 рр.

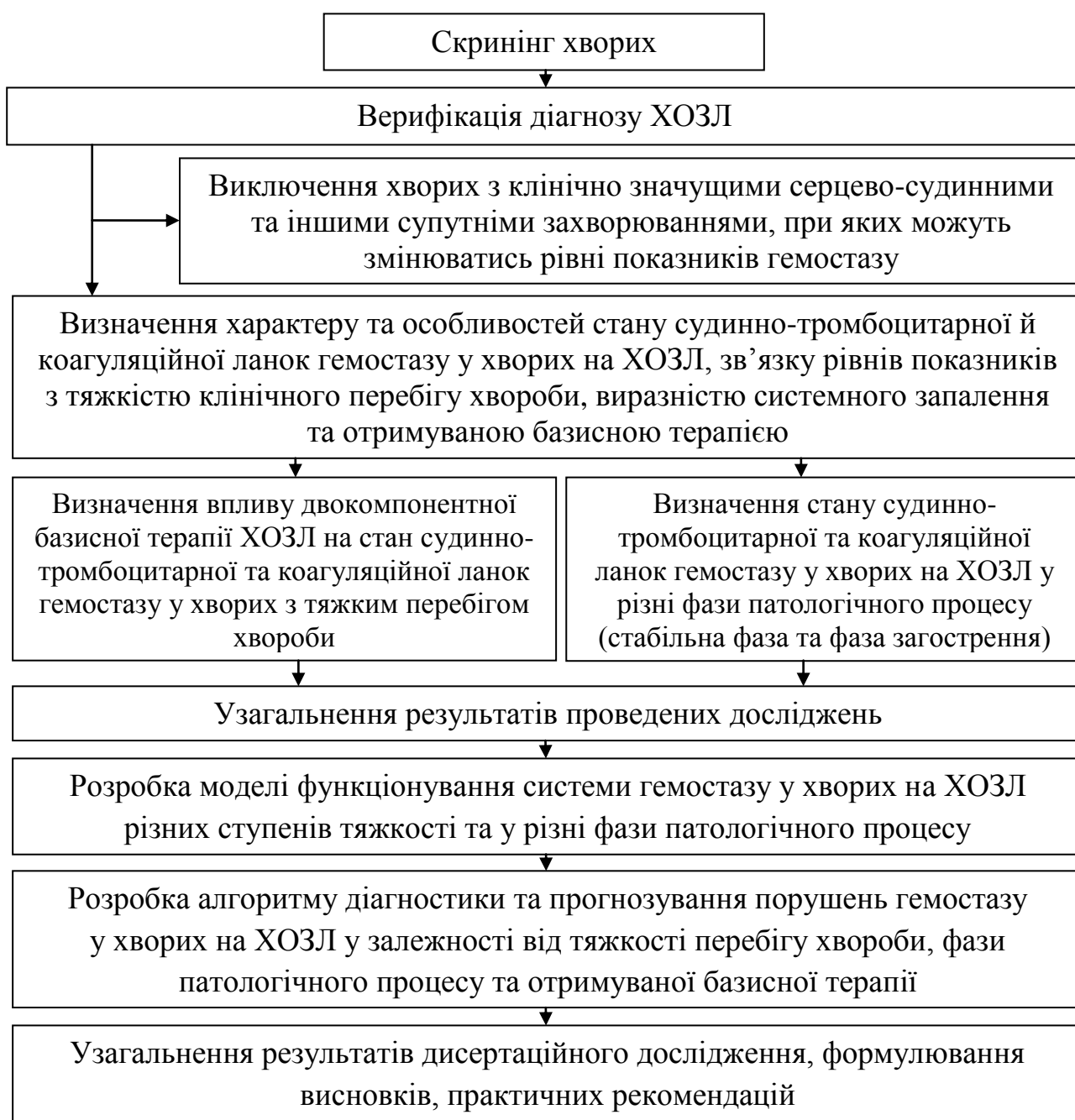


Рис. 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Проводилось комплексне проспективне дослідження клініко-функціонального стану та особливостей системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ при різній тяжкості перебігу хвороби, у різні фази патологічного процесу, а також на тлі різних терапевтичних програм.

До скринінгу було залучено 174 хворих на ХОЗЛ, які знаходились на амбулаторному спостереженні у консультативно-діагностичному центрі «Спіро» або проходили курс лікування у терапевтичному відділенні з пульмонологічними ліжками Комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради». Верифікація діагнозу ХОЗЛ проводилась з урахуванням скарг пацієнта, анамнезу життя та хвороби, особливостей клінічної картини хвороби, результатів додаткових методів дослідження з обов'язковою оцінкою рівнів показників вентиляційної функції легень згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року [83].

На проведення дослідження усі хворі дали інформовану згоду.

Критерії включення хворих у дослідження були наступними:

- 1) анамнестичні та клінічні ознаки ХОЗЛ I–IV стадій;
- 2) значення співвідношення $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 0,7$ у пробі з бронхолітиком (сальбутамол у дозі 400 мкг).

З урахуванням того, що при певних супутніх захворюваннях або ускладненнях ХОЗЛ може порушуватись судинно-тромбоцитарний та/або коагуляційний гемостаз, **критеріями виключення хворих** із подальшого дослідження були:

- 1) наявність тяжкої клінічно значущої серцево-судинної патології в анамнезі та/або на момент обстеження;
- 2) наявність тяжкої серцевої недостатності;
- 3) наявність тромбоемболії в анамнезі, у тому числі на тлі венозної недостатності нижніх кінцівок;
- 4) наявність онкологічних захворювань в анамнезі та/або на момент обстеження;

5) наявність ожиріння;

б) прийом антикоагуляційної та/або антиагрегантної терапії або інших медикаментів, здатних вплинути на стан системи гемостазу.

84 (48,3 %) хворих було виключено з дисертаційного дослідження у зв'язку з наявністю у них критеріїв виключення: у 59 (70,2 %) хворих була виявлена клінічно значуща серцево-судинна патологія (високий функціональний клас стенокардії, порушення серцевого ритму (тріпотіння передсердь, часті шлуночкові екстрасистоли та ін.), у 21 (25,0 %) хворого – хронічна серцева недостатність (II А–III ступенів), у 15 (17,9 %) хворих – попередньо встановлена венозна недостатність нижніх кінцівок, у 4 (4,8 %) пацієнтів – онкологічні захворювання в анамнезі, у 11 (13,1 %) – ожиріння, 38 (45,2 %) хворих приймали антикоагулянтну та/або антиагрегаційну терапію у зв'язку з перенесенім гострим інфарктом міокарда. Таким чином, після верифікації діагнозу ХОЗЛ та ретельного відбору хворих було отримано групу з 90 осіб.

Наступним кроком роботи була перевірка достатності відібраної кількості хворих на ХОЗЛ, які б потенційно могли скласти основну групу дослідження. Репрезентативність вибіркової сукупності забезпечувалась типологічною властивістю вибірки (хворі на ХОЗЛ I–IV стадій без наявності критеріїв виключення) та розрахунком необхідної кількості спостережень, який проводився за загальновизнаною формулою У. Кохрена [1, 70, 111]:

$$n = \frac{N \cdot t^2 \cdot \sigma^2}{N \cdot \Delta^2 + t^2 \cdot \sigma^2}, \text{ де}$$

n – кількість спостережень;

N – розмір генеральної сукупності;

t – довірчий коефіцієнт, гарантуючий, що допустима похибка не перевищить 5 %;

σ – стандартне відхилення;

Δ – максимальна похибка дослідження.

За даними головного управління статистики у Дніпропетровській області кількість населення у м. Дніпропетровськ на 1 січня 2013 р. склала 975967 осіб. Згідно з офіційними статистичними даними центру медичної статистики МОЗ України розповсюдженість ХОЗЛ у Дніпропетровській області у 2013 році складала 1344 випадків на 100 тис. населення [13, 102]. Отже, розмір сукупності хворих на ХОЗЛ у м. Дніпропетровськ на січень 2013 р. склав 13117 чоловік.

Враховуючи те, що частота виявлення тяжкої артеріальної гіпертензії, ускладнень серцево-судинних захворювань та інших тяжких патологій, які є критеріями виключення, в середньому складає 34,3 % [81, 153], було встановлено, що для Дніпропетровської області обсяг генеральної сукупності для дослідження склав:

$$N = \frac{13117 \times 65,7\%}{100\%} = 8681 (\text{чоловік}).$$

Враховуючи отримані дані, за допомогою засобів пакету програм EXCEL-2007[®] було розраховано, що $\sigma = 24,19$. Враховуючи, що $t = 1,96$ (при довірчій імовірності $p = 0,95$), $\Delta = 5\%$ [1, 70, 111], була розрахована необхідна кількість спостережень:

$$n = \frac{8681 \cdot 1,96^2 \cdot 24,19^2}{8681 \cdot 5^2 + 1,96^2 \cdot 24,19^2} = 89,9 (\text{осіб}).$$

Отже, для проведення дисертаційного дослідження з достовірністю $p = 0,95$ було достатньо зібрати дані про стан системи гемостазу у 90 хворих на ХОЗЛ без наявності критеріїв виключення.

Таким чином, відібрана нами кількість хворих на ХОЗЛ, а саме 90 осіб (середній вік – $63,1 \pm 8,3$ року, чоловіків було 75 (83,3 %), жінок – 15 (16,7 %)), за обсягом вибірки виявилась достатньою для отримання достовірних результатів та формулювання логічних висновків. Саме вони й склали основну групу дисертаційного дослідження.

2.2. Загальна характеристика хворих та груп дослідження

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

До підгрупи 1 увійшов 21 хворий на ХОЗЛ з нетяжким перебігом хвороби. Усі хворі мали I або II стадію вентиляційних порушень та належали до клінічних груп А або В. Вони отримували відповідну тяжкості хвороби базисну терапію: комбінований препарат, до складу якого входять короткодійні бронходилататори (β_2 -агоніст фенотерол (50 мкг) і холінолітик іпратропіум бромід (20 мкг)), який застосовувався по 4–8 інгаляційних доз на добу, або тіотропіум бромід (18 мкг) – по 1 інгаляційній дозі на добу. Усі хворі за потребою приймали сальбутамол (по 200 мкг на прийом). Хворі підгрупи 1 були обстежені у стабільну фазу патологічного процесу.

До підгрупи 2 увійшло 69 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби. Усі хворі мали III або IV стадію вентиляційних порушень та належали до клінічних груп С або D. У залежності від отримуваної терапії хворі цієї підгрупи додатково були розподілені ще на дві підгрупи:

1) підгрупу 2А склали 29 хворих, які отримували відповідну тяжкості хвороби базисну терапію згідно із стадією хвороби: комбінований препарат, до складу якого входять β_2 -агоніст пролонгованої дії (25 мкг сальметеролу) та ІГКС (250 мкг флютиказон пропіонат), – по 2 інгаляційні дози 2 рази на добу, а також за потребою – короткодійний β_2 -агоніст сальбутамол (по 200 мкг на прийом)); хворі підгрупи 2А знаходились у стабільній фазі патологічного процесу та були комплексно обстежені на етапі включення у дисертаційне дослідження;

2) підгрупу 2Б склали 40 хворих, які протягом останніх принаймні трьох місяців поспіль не отримували відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії (або взагалі не приймали ані ІГКС, ані бронходилататори тривалої дії, ані їх комбінації, або приймали ліки вкрай нерегулярно, або приймали їх у надто низьких дозах), застосовуючи лише короткодійний β_2 -агоніст сальбутамол за

потребою (зазвичай – по 200 мкг на прийом). Хворі підгрупи 2Б знаходились у стабільній фазі патологічного процесу та були комплексно обстежені на візиті включення у дисертаційне дослідження; наприкінці візиту кожному з них була проведена корекція терапії ХОЗЛ: призначено комбінований препарат, до складу якого входять β_2 -агоніст пролонгованої дії (сальметерол (25 мкг)) та ІГКС (флютиказон пропіонат (250 мкг)) по 2 інгаляційній дозі 2 рази на добу. З усіма хворими була проведена бесіда стосовно нагальної необхідності прийому відповідної терапії, були надані рекомендації по щоденному моніторингу клінічних симптомів, розтлумачені усі можливі побічні дії компонентів препарату та запропоновано пройти повторне обстеження з клініко-функціональними і лабораторними дослідженнями через 2 місяці після корекції терапії задля оцінки динаміки клінічних і гемостазіологічних показників. Дані про повторне обстеження хворих будуть представлені нижче.

Відомо, що нормативні параметри багатьох систем, у тому числі й системи гемостазу, можуть бути неоднаковими у осіб різного віку, статі, расової приналежності, а також залежати від вихідних станів організму (фази менструального циклу, наявності вагітності), клімато-географічних умов, особливостей праці, харчування тощо. У зв'язку з цим наведені у різних виданнях нормативи є узагальненими і можуть бути прийнятними лише як базисні, потребуючи уточнення шляхом обстеження осіб контрольної групи. У нашому дослідженні контрольну групу для оцінки гемостазіологічних показників склали 25 практично здорових осіб, співставними з хворими основної групи за віком та статтю (середній вік – $54,0 \pm 4,0$ роки ($p > 0,05$), чоловіків було 20 (80,0 %) ($p > 0,05$), жінок – 5 (20,0 %) ($p > 0,05$)).

Загальна характеристика обстеженого контингенту у залежності від стадії хвороби, статі та віку наведена у табл. 2.1.

Загальна характеристика обстежених

Групи та підгрупи хворих на ХОЗЛ	Показники		
	Вік, роки	Стать, абс. (%)	
		чоловіки	жінки
Основна група (n = 90):	63,1 ± 8,3	75 (83,3)	15 (16,7)
- підгрупа 1 (n = 21)	59,6 ± 8,1	17 (81,0)	4 (19,0)
- підгрупа 2 (n = 69):	64,2 ± 8,1	60 (87,0)	9 (13,0)
- 2А (n = 29)	63,1 ± 9,1	26 (89,7)	3 (10,3)
- 2Б (n = 40)	65,0 ± 7,3	34 (85,0)	6 (15,0)
Контрольна група (n = 25)	54,0 ± 4,0	20 (80,0)	5 (20,0)
p	$p_{o-k} > 0,05$	$p_{o-k} > 0,05$	$p_{o-k} > 0,05$
	$p_{1-k} > 0,05$	$p_{1-k} > 0,05$	$p_{1-k} > 0,05$
	$p_{2-k} > 0,05$	$p_{2-k} > 0,05$	$p_{2-k} > 0,05$
	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$
	$p_{2A-k} > 0,05$	$p_{2A-k} > 0,05$	$p_{2A-k} > 0,05$
	$p_{2B-k} > 0,05$	$p_{2B-k} > 0,05$	$p_{2B-k} > 0,05$
	$p_{2A-2B} > 0,05$	$p_{2A-2B} > 0,05$	$p_{2A-2B} > 0,05$

Примітки:

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

При оцінці анамнестичних даних обстежених було визначено, що усі хворі основної групи, як і обстежені контрольної групи, були «активними» курцями у минулому або на момент обстеження. Рівень індексу «пачка/рік» у хворих основної групи був суттєво вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи (34,0 [22,0–45,0] та 15,0 [5,0–20,0] відповідно) ($p < 0,05$). Рівні показника у хворих підгруп 1 та 2 також були суттєво вищими за рівень індексу «пачка/рік» у обстежених контрольної групи ($p < 0,05$), втім не

відрізнявся між підгрупами (32,0 [13,0–60,0] та 36,0 [25,0–45,0] відповідно) ($p > 0,05$). Рівень показника у хворих підгруп 2А та 2Б був ідентичним ($p > 0,05$) та суттєво вищим за рівень індексу «пачка/рік» у осіб контрольної групи (35,0 [22,0–42,0] та 37,0 [25,0–46,0] відповідно) ($p < 0,05$). Низький рівень індексу «пачка/рік» у обстежених контрольної групи порівняно з хворими основної групи можна пояснити тим, що обстежені контрольної групи були практично здоровими особами, а фактор тютюнопаління є основним предиктором розвитку ХОЗЛ.

Кількість загострень ХОЗЛ за останні 12 місяців у хворих основної групи склав $1,70 \pm 0,12$. Рівень показника у хворих підгрупи 1 був суттєво нижчим, ніж у хворих підгрупи 2 ($0,81 \pm 0,09$ та $1,97 \pm 0,14$ відповідно) ($p < 0,05$). Підгрупи 2А та 2Б за рівнем показника були ідентичними ($2,07 \pm 0,22$ та $1,90 \pm 0,19$ відповідно) ($p > 0,05$).

Клінічна характеристика хворих на ХОЗЛ, які увійшли до підгруп спостереження, наведена нижче.

Усім хворим на ХОЗЛ згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. була визначена клінічна група (група ризику щодо несприятливих подій перебігу хвороби: розвитку загострень у майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ) з урахуванням виразності симптомів хвороби, ступеня бронхіальної обструкції за даними спірометрії та/або кількості й виразності загострень за останній рік [83]. До основної групи увійшло 13 ($14,4 \pm 3,7$ %) хворих клінічної групи А, 8 ($8,9 \pm 3,0$ %) хворих клінічної групи В, 15 ($16,7 \pm 3,9$ %) хворих клінічної групи С та 54 ($60,0 \pm 5,2$ %) хворих клінічної групи D. При цьому усі хворі клінічних груп А та В увійшли до підгрупи 1 (переважали хворі клінічної групи А), а усі хворі клінічних груп С та D – до підгрупи 2 (переважали хворі клінічної групи D). Розподіл хворих на ХОЗЛ у підгрупах 1 і 2 за клінічними групами представлений на рис. 2.1.

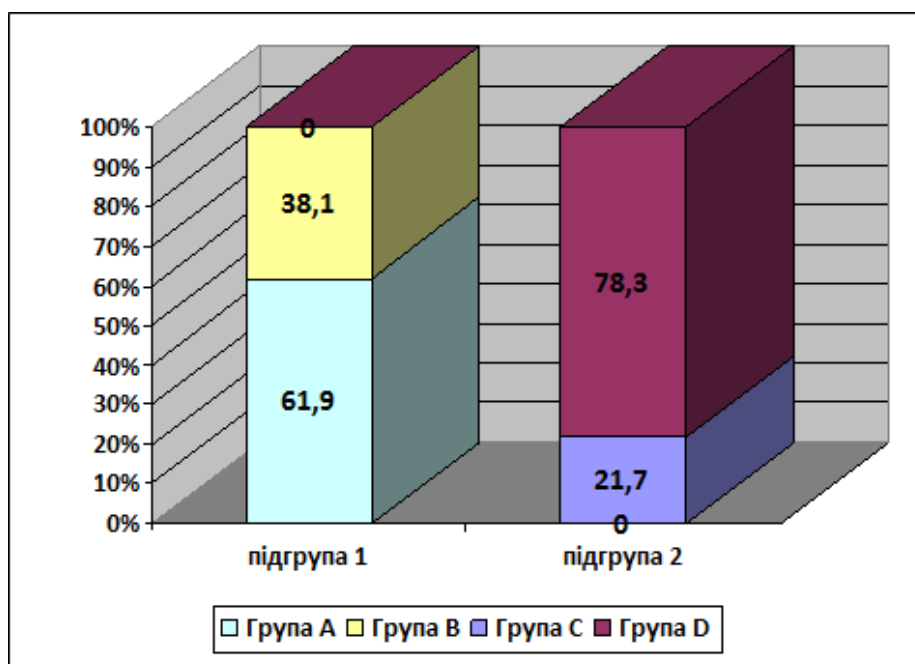


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих на ХОЗЛ у підгрупах 1 і 2 за клінічними групами А, В, С, D

У підгрупах 2А та 2Б розподіл хворих за категоріями С і D достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) (рис. 2.2).

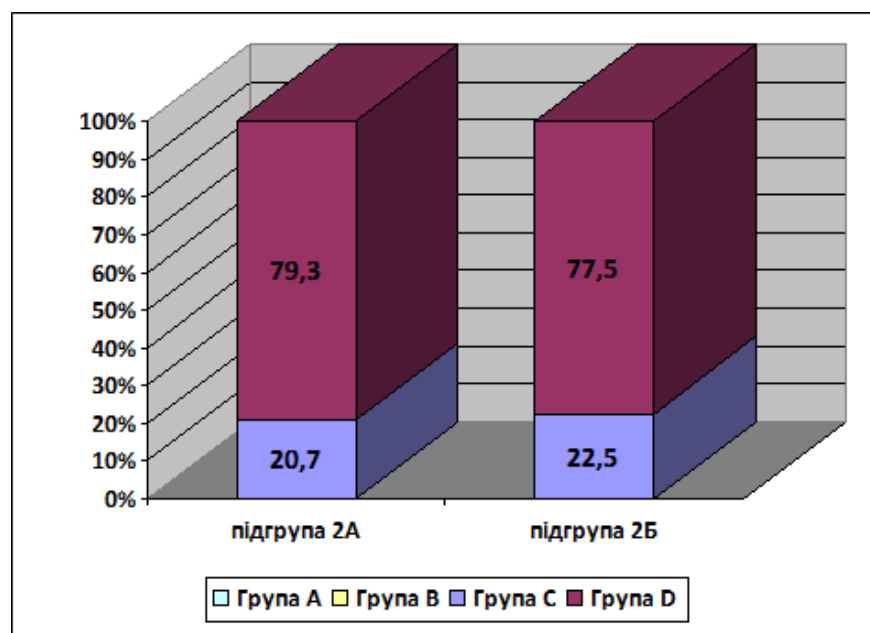


Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих на ХОЗЛ у підгрупах 2А і 2Б за клінічними групами С та D

Серед скарг, що пред'являли хворі основної групи, переважала задишка (у 89 (98,9 %) хворих). Виразність задишки у хворих основної групи за кількістю балів, набраних за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради (МДР), відповідала $1,57 \pm 0,10$ балу. При цьому у хворих підгрупи 1 показник склав $0,43 \pm 0,13$ балу, що достовірно менше за рівень показника у хворих підгрупи 2 ($1,91 \pm 0,09$ балу) ($p < 0,05$). Кількість балів, набрана за шкалою МДР у хворих підгрупи 2А, суттєво не відрізнялась ($p > 0,05$) від показника у хворих підгрупи 2Б ($1,86 \pm 0,13$ та $1,92 \pm 0,13$ балу відповідно).

Стосовно кількості хворих, які мали різний ступінь задишки за шкалою МДР (градації « < 2 балів» та « ≥ 2 балам»), більше половини хворих основної групи мали 2 і більше балів [83]. У підгрупі 1 частка хворих з виразною задишкою була значно та достовірно меншою, ніж у підгрупі 2 ($p < 0,05$). При цьому підгрупа 2А за характеристикою задишки не відрізнялась від підгрупи 2Б ($p > 0,05$ за критерієм χ^2) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Рівні задишки за шкалою МДР у обстежених хворих (бали)

Група та підгрупи обстежених	Градації кількості балів			
	< 2 балів		≥ 2 балам	
	абс.	$P \pm m_p$ %	абс.	$P \pm m_p$ %
Основна група (n = 90):	39	$43,3 \pm 5,2$	51	$56,7 \pm 5,2$
- підгрупа 1 (n = 21)	20	$95,2 \pm 4,7^*$	1	$4,8 \pm 4,7^*$
- підгрупа 2 (n = 69):	19	$27,5 \pm 5,4^*$	50	$72,5 \pm 5,4^*$
- 2А (n = 29)	8	$27,6 \pm 8,3$	21	$72,4 \pm 8,3$
- 2Б (n = 40)	12	$30,0 \pm 7,3$	28	$70,0 \pm 7,3$

Примітка. * – $p < 0,05$ між підгрупами 1 та 2 за критерієм χ^2 .

Кількість балів у основній групі, набраних за тестом з оцінки ХОЗЛ (ТОХ), склав $15,1 \pm 0,8$ балу. При цьому у підгрупі 1 він склав $9,9 \pm 1,4$ балу,

що суттєво менше за рівень показника у підгрупі 2 ($16,7 \pm 0,9$ балу) ($p < 0,05$). Підгрупа 2А за кількістю балів, набраних за тестом ТОХ, не відрізнялась від підгрупи 2Б ($17,2 \pm 1,5$ та $16,3 \pm 1,1$ балу відповідно) ($p > 0,05$).

Стосовно кількості хворих з рівнем показника ТОХ ≥ 10 балів, що свідчить про високу виразність симптомів ХОЗЛ [83], останній спостерігався у більшості обстежених основної групи (табл. 2.3). При цьому менш ніж у половини хворих підгрупи 1 кількість балів, набраних за ТОХ, була понад 10 балів, що відрізнялось від показника у підгрупі 2 ($p < 0,05$ за критерієм χ^2), де майже у 70% хворих цей показник був понад 13 балів. Підгрупи 2А та 2Б за кількістю хворих на ХОЗЛ з великою кількістю симптомів не відрізнялись.

Таблиця 2.3

**Структурні рівні оцінки задишки у балах за шкалою ТОХ
у хворих на ХОЗЛ (бали)**

Групи та підгрупи обстежених	Рівень задишки за шкалою ТОХ			
	< 10 балів		≥ 10 балам	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	28	$31,1 \pm 4,9$	62	$68,9 \pm 4,9$
- підгрупа 1 (n = 21)	13	$61,9 \pm 10,6^*$	8	$38,1 \pm 10,6^*$
- підгрупа 2 (n = 69):	15	$21,7 \pm 5,0^*$	54	$78,3 \pm 5,0^*$
- 2А (n = 29)	6	$20,7 \pm 7,5$	23	$79,3 \pm 7,5$
- 2Б (n = 40)	9	$22,5 \pm 6,6$	31	$77,5 \pm 6,6$

Примітка. * – $p < 0,05$ між підгрупами 1 та 2 за критерієм χ^2 .

Більшість осіб основної групи скаржились також і на кашель (84 ($93,3 \pm 2,6 \%$) хворих). Так, у підгрупі 1 кашель турбував 20 ($95,2 \pm 4,7 \%$) хворих, а у підгрупі 2 – 64 ($92,8 \pm 3,1 \%$) хворих ($p > 0,05$ порівняно з підгрупою 1), зокрема у підгрупі 2А – 29 ($100,0 \pm 0,0 \%$) хворих, а у підгрупі 2Б – 35 ($87,5 \pm 5,2 \%$) хворих ($p > 0,05$ порівняно з підгрупою 2А). При цьому кашель супроводжувався виділенням мокротиння у 79 ($87,8 \pm 3,5 \%$) хворих

основної групи, із них у підгрупі 1 – у 18 ($85,7 \pm 7,4$ %) хворих, у підгрупі 2 – у 61 ($88,4 \pm 3,9$ %) хворого ($p > 0,05$ порівняно з підгрупою 1), зокрема у підгрупі 2А – у 27 ($93,1 \pm 4,7$ %) хворих та у підгрупі 2Б – у 34 ($85,0 \pm 5,7$ %) хворих ($p > 0,05$ порівняно з підгрупою 2А).

При оцінці виразності кашлю та кількості мокротиння за В. М. Савченком (2001) було показано, що між підгрупами основної групи та між підгрупами 2А і 2Б відмінностей за цими показниками виявлено не було (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Показники виразності кашлю та кількості мокротиння
у хворих на ХОЗЛ (за В. М. Савченком, бали)**

Група та підгрупи обстежених	Скарги	
	виразність кашлю	кількість мокротиння
Основна група (n = 90):	$1,28 \pm 0,08$	$1,26 \pm 0,08$
- підгрупа 1 (n = 21)	$1,10 \pm 0,10$	$1,10 \pm 0,14$
- підгрупа 2 (n = 69):	$1,33 \pm 0,10$	$1,30 \pm 0,11$
- 2А (n = 29)	$1,48 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,14$
- 2Б (n = 40)	$1,23 \pm 0,14$	$1,22 \pm 0,14$

Рівень SpO_2 (%) у обстежених хворих основної групи склав $94,8 \pm 0,2$ %. При цьому у підгрупі 1 рівень показника склав $96,1 \pm 0,3$ %, що було вищим за рівень показника у підгрупі 2 ($94,4 \pm 0,2$ %) ($p < 0,05$). Рівень SpO_2 у хворих підгрупи 2А не відрізнявся від рівня показника у хворих підгрупи 2Б ($p > 0,05$).

Рівні показників, які характеризують вентиляційну функцію легень (ФЖЄЛ, $ОФВ_1$ та співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$), наведені у табл. 2.5. У хворих підгрупи 2А їх рівні не відрізнялась від рівнів показників у хворих підгрупи 2Б ($p > 0,05$).

Таблиця 2.5

Рівні показників вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ

Група та підгрупи обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ФЖЄЛ (% належ.)	ОФВ ₁ (% належ.)	ОФВ ₁ / ФЖЄЛ
Основна група (n = 90):	90,7 [76,6–103,2]	51,6 [38,4–62,5]	0,47 [0,36–0,58]
- підгрупа 1 (n = 21)	103,3 [97,0–111,4]	75,2 [68,2–81,9]	0,60 [0,59–0,66]
- підгрупа 2 (n = 69):	84,6 [75,0–91,4]	44,6 [35,1–52,2]	0,43 [0,34–0,50]
- 2А (n = 29)	87,9 [72,0–103,2]	46,0 [35,2–57,0]	0,42 [0,35–0,50]
- 2Б (n = 40)	85,6 [76,1–94,9]	44,1 [34,7–51,5]	0,42 [0,37–0,51]
p	p ₁₋₂ < 0,05 p _{2А-2Б} > 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p _{2А-2Б} > 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p _{2А-2Б} > 0,05

Примітка. 1, 2, 2А, 2Б – відповідні підгрупи хворих.

Таким чином, хворі підгруп 1 та 2 відрізнялись не лише за рівнем ризику розвитку несприятливих подій під час перебігу хвороби, а й за виразністю клінічної симптоматики та ступенем порушення вентиляційної функції легень.

Оскільки одним із завдань дисертаційного дослідження було оцінити динаміку клінічних і гемостазіологічних показників на тлі відповідна тяжкості ХОЗЛ медикаментозної терапії, усі хворі підгрупи 2Б, як уже зазначалось, були запрошені на повторне обстеження. Втім, з'ясувалося, що лише 17 із 40 хворих цієї підгрупи були комплаєнтними (прихильність до терапії оцінювалась за кількістю прийнятих доз двокомпонентного препарату протягом двох місяців по відношенню до кількості препарату, яка повинна була б бути прийнятою за цей період, виражена у відсотках; достатньою вважалась така прихильність, що знаходилась у межах від 80 до 120 %) та приймали рекомендовану їм терапію. Саме вони і увійшли до підгрупи 2Б_{компл} (чоловіків – 13 (76,5 %), жінок – 4 (23,5 %), середній вік – 67,8 ± 6,3 року); результати обстеження цих хворих у динаміці будуть представлені у розділі 4.

Згідно із завданням дисертаційного дослідження та зважаючи на те, що 15 осіб основної групи упродовж спостереження за ними при виконанні дисертаційної роботи перенесли нетяжкі інфекційні загострення (ІЗ), тобто такі, що не потребували госпіталізації, у тому числі до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), та/або прийому системних глюкокортикостероїдів, вони були обстежені ще додатково: на початку загострення (візит 1) та через 1 місяць після завершення його лікування (візит 2). Ці хворі склали підгрупу ІЗ (середній вік – $60,7 \pm 8,7$ років; чоловіків було 13 (86,7 %), жінок – 2 (13,3 %)). Із них 5 (33,3 %) хворих з легким перебігом хвороби (клінічні групи А і В) та 10 (66,7 %) хворих з тяжким перебігом хвороби (клінічні групи С і D). Згідно із завданням дисертаційного дослідження хворі цієї групи були обстежені двічі: на початку загострення (візит 1) та через 1 місяць після завершення його лікування (візит 2), коли перебіг хвороби вже набував стабільності.

Терапія загострення ХОЗЛ у цих пацієнтів включала: антибіотикотерапію (комбінований препарат групи β -лактамних пеніцилінів, що містить амоксицилін (875мг) та клавуланову кислоту (125 мг) двічі на добу упродовж 7 днів або препарат з групи макролідів – азитроміцин (500 мг) 1 раз на добу упродовж 3 днів); муколітичну терапію (ацетилцистеїн по 600 мг 1 раз на добу впродовж 5 днів) та посилення базисної бронходилататорної терапії шляхом або додаткового прийому комбінованого препарату, що включав фенотерол (50 мкг) та іпратропіум бромід (20 мкг) при тяжкому перебігу хвороби або збільшення кількості доз при легкому перебігу хвороби (по 2 інгаляції чи по 20 крап. через небулайзер 3 – 4 рази на добу впродовж 10 днів).

Після завершення фази загострення та обстеження у стабільну фазу хвороби (на візиті 2) ці пацієнти були включені до основної групи дослідження. Результати обстеження цих хворих у динаміці будуть представлені у розділі 5.

2.3.Методи досліджень

Комплексне обстеження хворих на ХОЗЛ включало:

1) загальноклінічні методи:

- аналіз скарг хворих, у тому числі за кількістю балів, набраних за валідизованими анкетами ТОХ та МДР;
- аналіз анамнестичних та фізикальних даних хворих;
- аналіз результатів загальноклінічних досліджень (загальні аналізи крові, сечі, мокротиння);
- аналіз результатів рентгенографії органів грудної клітки;
- аналіз даних електрокардіографії;

2) спеціальні методи досліджень:

- оцінка вентиляційної функції легень за даними комп'ютерної спірометрії із застосуванням фармакологічної проби на зворотність бронхіальної обструкції (інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол));
- пульсоксиметрія (визначення SpO_2 , %);

3) лабораторні методи досліджень:

- оцінка стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (визначення рівня тромбоцитів у периферійній крові, визначення індексу адгезії (ретенції) тромбоцитів (ІАТ); оцінка функції тромбоцитів за даними оптичної агрегометрії);
- оцінка стану коагуляційної ланки гемостазу (визначення рівнів показників коагулограми: активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового індексу (ПІ), протромбінового відношення (ПВ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), тромбінового часу (ТЧ), фібриногену (ФГ));
- оцінка активності антикоагуляційної системи (визначення рівня антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ));

- оцінка виразності системного запалення (визначення рівня СРП у сироватці крові);

4) статистичні методи.

2.3.1. Загальноклінічні методи.

При детальному вивченні скарг хворого на момент обстеження обов'язково фіксувались наступні параметри: рівень температури тіла (°C); наявність, ступінь виразності та умови виникнення задишки й кашлю; наявність, кількість та характер мокротиння. Виразність кашлю та кількість мокротиння оцінювались за В. М. Савченком [114]: виразність кашлю – за 5-бальною шкалою (0 балів – кашель відсутній; 1 бал – кашель рідкий, не привертає уваги; 2 бали – кашель частий, але не знижує активності; 3 бали – кашель частий, знижує активність; 4 бали – кашель привертає увагу протягом більшої частини дня); кількість мокротиння – також за 5-бальною шкалою (0 – мокротиння відсутнє; 1 – незначна кількість; 2 – помірна кількість; 3 – велика кількість; 4 – дуже велика кількість мокротиння).

Для оцінки ступеня задишки використовувалась бальна шкала МДР. Доведено, що результати, отримані за цією шкалою, добре корелюють з результатами інших методів для оцінки статусу здоров'я хворих на ХОЗЛ [224]. Крім того, за допомогою шкали можна розрахувати ризик смерті [171]. Шкала МДР включає 5 градацій у балах:

- 0 балів – задишка виникає лише при дуже інтенсивному навантаженні;
- 1 бал – задишка виникає при швидкому підйомі на поверх або при ходьбі вгору;
- 2 бали – задишка примушує хворого ходити повільніше, ніж люди ходять аналогічного віку, або у хворого виникає необхідність зупинки при ходьбі у спокійному темпі по рівній площині;
- 3 бали – задишка примушує хворого робити зупинки при ходьбі на відстань близько 100 м або через декілька хвилин при ходьбі по рівній площині;

4 бали – задишка робить неможливим вихід хворого за межі свого будинку або виникає при одяганні і роздяганні.

ТОХ (рис. 2.3), що характеризує ступінь погіршення статусу здоров'я при ХОЗЛ [176], використовувався для відображення впливу хвороби на повсякденну активність пацієнта та його самопочуття [83].

БАЛИ

<i>Я взагалі не кашляю</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Я кашляю постійно</i>
<i>У мене в грудях зовсім немає мокротиння (слизу)</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Мої груди повністю заповнені мокротинням (слизом)</i>
<i>Мені зовсім не тисне в грудях</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Мені дуже сильно тисне в грудях</i>
<i>Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку</i>
<i>Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями</i>
<i>Виходячи з дому, я почувуюся впевнено, незважаючи на захворювання легені</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Виходячи з дому, я почувуюся невпевнено через захворювання легені</i>
<i>Я міцно сплю</i>	0	1	2	3	4	5	<i>Я погано сплю через захворювання легені</i>
<i>У мене багато енергії</i>	0	1	2	3	4	5	<i>У мене зовсім немає енергії</i>

Рис. 2.3. Тест з оцінки ХОЗЛ (цит. за [83])

Відомо, що результати тесту тісно корелюють з показниками статусу здоров'я, які визначаються за допомогою опитувальника Госпіталю Святого Георгія. ТОХ є надійним і чутливим тестом для оцінки статусу здоров'я [177]. Він містить 8 пунктів із загальною сумою можливих балів від 0 до 40. Загальний рахунок ТОХ визначається як сума балів стосовно відповідей на кожне з восьми запитань. Оцінка задишки ≥ 2 балам та загальна сума балів ≥ 10 свідчать про значну виразність симптомів ХОЗЛ.

Анамнестичні дані включали тривалість хвороби, відношення хворого до тютюнопаління та тривалість цього фактора ризику, розрахунок індексу «пачка/рік» (індекс «пачка/рік» = (кількість викурюваних сигарет за день x тривалість куріння (роки)) / 20), наявність шкідливих виробничих факторів, оцінку попереднього лікування та лікування, отриманого пацієнтом на момент обстеження.

Для виключення впливу клінічно значущої серцево-судинної патології (ІХС, порушення серцевого ритму тощо) на показники гемостазу усім обстеженим хворим була проведена електрокардіографія з подальшим розрахунком електрокардіографічних показників та формуванням заключення.

2.3.2. Спеціальні методи досліджень.

Комп'ютерна спірометрія є одним з основних методів обстеження хворих на ХОЗЛ та дозволяє оцінити вентиляційну функцію легень, у тому числі шляхом фіксування петлі «потік-об'єм». Дослідження включало визначення рівнів показників форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у відсотках належної величини, об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у відсотках належної величини та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. Спірометричне дослідження проводилось вранці натще на апараті «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Зворотність бронхіальної обструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після інгалювання 400 мкг короткодійного β_2 -агоніста (сальбутамол). Згідно з вимогами міжнародних стандартів [45] та рекомендаціями вітчизняних вчених [188] при аналізі результатів спірографічного дослідження приймалися до уваги рівні показників, які були отримані після проби з бронходилататором.

Пульсоксиметрія (визначення SpO₂, %) є доступним та неінвазивним методом вивчення рівня оксигенації крові оксиметричним методом. Для дослідження використовувався пульсоксиметр «Vitmos sat 816» («MasimoSET», США), принципом роботи якого є пропускання через тканини

датчиком пульсоксиметра інфрачервоного та червоного випромінювань, які сприймаються фотодетектором. Пристрій фіксує зміни інтенсивності випромінювання у відсотках, яка залежить від насичення гемоглобіну крові киснем. Вважається, що рівень SpO₂, нижчий за 95 %, відображає наявність гіпоксемії [147]. Дослідження проводилось у спокої в положенні хворого сидячи. Датчик пристрою фіксувався на вказівному пальці хворого. Для виключення порушення мікроциркуляції вимірювання проводилось декілька разів на різних руках, при цьому фіксувався найкращий з усіх вимірювань результат.

2.3.3. Лабораторні методи досліджень.

Рівень тромбоцитів у периферійній крові у всіх пацієнтів був визначений шляхом підрахунку їх кількості у камері Горяєва задля виключення можливості впливу порушення концентрації кров'яних пластинок на показники гемостазу. Референтним значенням вважалась концентрація тромбоцитів 170–400 x 10⁹/л.

Для визначення ІАТ, який є маркером активності тромбоцитарної ланки гемостазу [51, 105], використовувався модифікований метод (на скляних кульках), що полягає у вимірюванні кількості тромбоцитів, затриманих в колонці зі скляними кульками при пропусканні через неї певного об'єму крові зі стандартною швидкістю. Показник розраховувався за формулою:

$$IAT(\%) = \frac{n_{TRD} - n_{TRP}}{n_{TRD}} \times 100\% \quad [51], \text{ де}$$

n_{TRD} – кількість тромбоцитів у крові до пропускання через колонку;

n_{TRP} – кількість тромбоцитів у крові після пропускання через колонку.

Рівень ІАТ, вищий за 40 %, вказує на наявність гемостазіологічних порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у бік посилення адгезії тромбоцитів, нижчий за 20 % – у бік послаблення адгезії тромбоцитів.

Для оцінки активності тромбоцитів використовувалась оптична агрегометрія, яка є сучасною лабораторною технологією, що надає принципово нові можливості для дослідження судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та дозволяє вже на ранніх (доклінічних) етапах виявити функціональні порушення тромбоцитів [15, 37, 105, 117]. В основі методу лежить фіксація світлового пучка після його проходження через суспензію тромбоцитів. Оптична агрегометрія здійснюється з використанням світлового трансмісійного агрегометра, що складається з джерела світла, утримувача кювети, обігрівача для забезпечення постійної температури зразка (37 °C) і фотоелемента. Для забезпечення постійного помішування в кювету із суспензією тромбоцитів поміщається мішалка. Світловий сигнал трансформується у електричний і передається самописцю або комп'ютеру.

Оптичні агрегометри реєструють агрегацію тромбоцитів у багатій на тромбоцити плазмі за зміною оптичної щільності. Це дозволяє вивчати не лише агрегацію, а й зміни форми тромбоцитів. Максимальна оптична щільність спостерігається, коли тромбоцити перебувають у стані спокою та рівномірно розподілені у плазмі. При додаванні індуктора агрегації тромбоцити активізуються, змінюється дископодібна форма клітин на сферичну з шипами без реакції визволення (перша хвиля агрегації, зворотна), що супроводжується збільшенням оптичної щільності. За цим слідує швидке збільшення пропускання світла, що свідчить про поточну агрегацію тромбоцитів і формування тромбоцитарних згустків різного розміру (друга хвиля агрегації, незворотна) та супроводжується реакцією визволення гранул тромбоцитів. Крива агрегації або досягає плато світлопропускання, що вказує на незворотну агрегацію, або починає повертатися до базових значень, що характеризує зворотну агрегацію (у залежності від функціонального стану тромбоцитів й використовуваних індукторів агрегації).

Основними параметрами, що характеризують агрегацію тромбоцитів, є ступінь агрегації (%) – вираховується за максимальним відсотком світлопропускання плазми; час агрегації (с) вказує на час досягнення

максимальної агрегації; швидкість агрегації (%/хв. за перші 30 с) реєструється за підвищенням світлопропускання за одну хвилину. Ознаками гіперагрегації тромбоцитів є зростання ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів та поява монофазної кривої (злиття першої і другої хвиль агрегації). Підвищення агрегаційної активності тромбоцитів характерно для передтромботичних станів, ідіопатичного тромбоцитозу, тромбозу, інфарктів органів, атеросклерозу [15, 105]. Визначення показників активності тромбоцитарного гемостазу дозволяє оцінити ступінь тромбогенного ризику [15, 35, 55, 131].

При гіпоагрегації тромбоцитів виявляється зменшення ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів, поява зворотної агрегації тромбоцитів та відсутність другої хвилі. Зниження агрегації спостерігається при первинних та симптоматичних тромбоцитопатіях, лікуванні антиагрегантами [15, 105].

Для індукції агрегації тромбоцитів *in vitro* найчастіше використовують аденозиндифосфат (АДФ), адреналін, колаген, арахідонову кислоту, тромбін та ристоміцин [15, 105, 130].

Серед індукторів агрегації, що здатні активувати тромбоцити як *in vivo*, так і *in vitro*, найбільш значущими є АДФ, який вивільняється із пошкоджених клітин, та колаген, локалізований у субендотеліальних структурах [107, 154]. Розрізняють екзогенний АДФ, що вивільняється із з пошкоджених клітин ендотелію й еритроцитів, та ендогенний АДФ, що вивільняється із тромбоцитарних гранул зберігання при активації тромбоцитів та активує реакцію перетворення арахідонової кислоти у тромбоксан A_2 , у якій бере участь циклооксигеназа [154, 207]. Колаген також є субстратом для процесу адгезії тромбоцитів [15, 105].

Індуктори агрегації тромбоцитів диференціюються на сильні та слабкі. Сильні (наприклад, колаген) безпосередньо викликають агрегацію клітин, а також секрецію гранул. Слабкі індуктори (адреналін та АДФ) запускають агрегацію без впливу на секрецію. Вплив сильних індукторів у малих концентраціях на агрегацію тромбоцитів може бути подібним впливу слабких

індукторів; втім, слабкі індуктори ніколи не діють так, як сильні, навіть якщо використовуються у дуже високих концентраціях [105, 130].

Усім обстеженим нами особам були визначені основні показники агрегометрії (ступінь (%), час (с) та швидкість (%/хв. за перші 30 (с) агрегації тромбоцитів). Агрегометрія проводилась оптичним методом на агрегометрі «АР 2110» («Солар», Білорусь) із застосуванням слабого (АДФ у концентрації 2,0 мкМ) та сильного (колаген у концентрації 2,0 мкМ) індукторів агрегації, що дозволило комплексно оцінити агрегаційну спроможність тромбоцитів. На вибір дози індуктора вплинула необхідність оцінити здатність тромбоцитів виділяти вміст гранул для подальшої участі у коагуляційному каскаді. Також була проведена якісна оцінка агрегограм з урахуванням усіх показників агрегометрії. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого на ХОЗЛ представлений на рис. 2.4.

Забір венозної крові пацієнтів проводився у закриті вакуумні системи з 3,8 % розчином цитрату натрію за стандартною методикою. Для запобігання впливу преаналітичного етапу на результати дослідження пацієнти перебували у стані спокою не менше 30 хв. до забору крові. Зразок доставлявся до лабораторії не пізніше, ніж за 2 години від моменту забору.

Для комплексної оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу усім обстеженим були визначені основні показники коагулограми фотометричним (турбоденситометричним) методом на напівавтоматичному 2-канальному оптичному коагулометрі «СОА 2» («LabiТес», Німеччина).

Рівень АЧТЧ вимірювався шляхом визначення часу згортання плазми крові в умовах стандартизованої контактної (реагент – каолін) і фосфоліпідної (реагент – кефалін) активації процесу у присутності іонів кальцію з використання набору реагентів «АПТВ (АЧТВ)-тест» («Технология-Стандарт», Росія–Україна). Рівень АЧТЧ використовується для оцінки стану внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду [37, 105]. Референтним значенням вважався рівень показника від 22 до 32 (с).

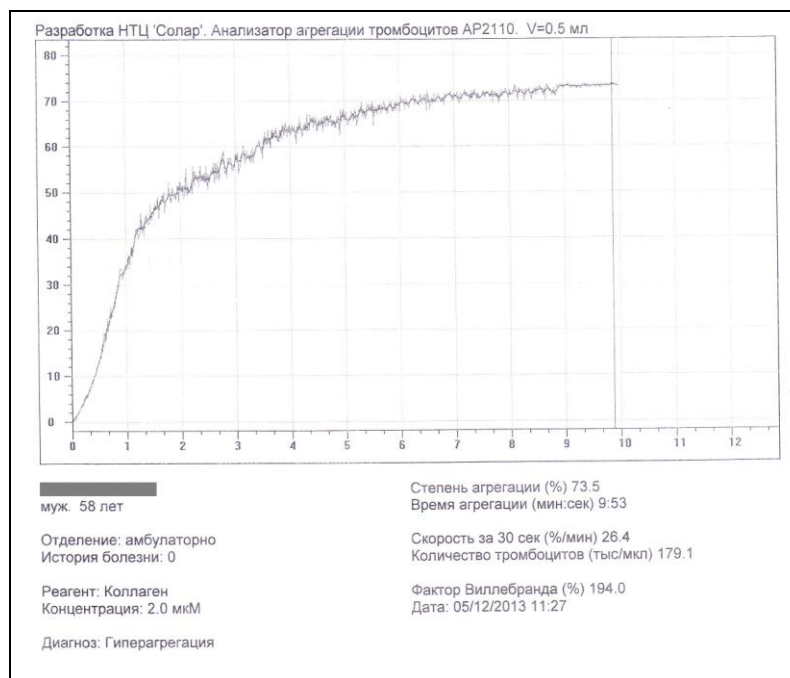


Рис. 2.4. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого на ХОЗЛ на агрегометрі «AP 2110» (індуктор агрегації – колаген)

Рівень III визначався з використанням набору реагентів «Техпластин тм-тест» («Технология-Стандарт», Росія–Україна). В основі методики лежить здатність тромбопластину (фактор III) перетворювати протромбін плазми крові у присутності іонів кальцію у активний фермент тромбін, трансформуючий фібриноген плазми крові у нерозчинний фібрин. Рівень III відображає час утворення фібрину в плазмі крові у присутності іонів кальцію і тканинного тромбопластину (розчинного екстракту з мозку людини). Він визначається як відношення часу згортання контрольної плазми (плазми здорової людини) до часу згортання плазми пацієнта, виражене у відсотках. Референтним значенням вважався рівень III від 95 до 105 %. Підвищення його вказує на порушення коагуляційних властивостей крові у бік гіперкоагуляції на рівні зовнішнього шляху згортання крові [37].

Рівень ПВ, який також характеризує зовнішній шлях коагуляційного каскаду, визначається як відношення часу згортання плазми хворого до часу згортання контрольної плазми (плазми здорової людини). Референтним значенням вважався рівень ПВ від 0,85 до 1,15. Зниження рівня показника

вказує на схильність до гіперкоагуляції крові, а підвищення – до гіпокоагуляції.

Рівень МНВ є одним з основних параметрів, який характеризує коагуляційну систему і є стандартом визначення ефективності згортальної системи крові [105]. Він характеризує стан зовнішнього шляху зсідання крові. Референтним значенням вважався рівень МНВ від 1,0 до 1,4. Зниження рівня показника вказує на схильність до порушення коагуляційної ланки гемостазу в бік гіперкоагуляції, а підвищення – у бік гіпокоагуляції.

Рівень ТЧ визначався для оцінки прокоагуляційної ланки коагуляційного гемостазу з використання набору реагентів «Тромбо-тест» («Технология-Стандарт», Росія–Україна) шляхом визначення часу згортання плазми крові під впливом тромбіну стандартної активності. Зниження рівня показника вказує на схильність крові до гіперкоагуляції, підвищення – до гіпокоагуляції у зв'язку з порушенням переходу фібриногену у фібрин. Рівень ТЧ характеризує спільний шлях згортання крові та не залежить від активності зовнішнього і внутрішнього шляхів коагуляційного каскаду, втім залежить від активності антикоагулянтної системи крові [37, 105]. Референтним значенням вважався рівень ТЧ від 15 до 18 (с).

ФГ є не лише показником коагуляційної ланки гемостазу, а й гострофазовим білком, підвищення рівня якого негативно впливає як на серцево-судинну систему, так і на респіраторний тракт [96]. Підвищення рівня ФГ вказує на порушення гемостазу в бік гіперкоагуляції та асоціюється із зниженням вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ [156, 159, 229]. Для визначення рівня ФГ використовували ваговий (гравіметричний) метод по Р. А. Рутберг [15], який полягає у тому, що утворений після згортання плазми крові фібрин швидко висушують і за вагою визначають вміст фібриногену у плазмі. Референтним значенням вважався рівень ФГ від 2 до 4 г/л.

Рівень АТ III для оцінки активності антикоагуляційної системи вивчався з використанням набору реагентів «Антитромбин-тест»

(«Технология-Стандарт», Росія–Україна). Принцип визначення активності АТ III полягає в оцінці здатності досліджуваної плазми інактивувати тромбін. За рівнем зниження активності тромбіну оцінюють активність АТ III у плазмі хворого. АТ III – це глікопротеїн, який синтезується у судинному ендотелії і клітинах печінки та є найважливішим кофактором антизгортального механізму крові, що полягає в утворенні незворотного з'єднання молекул тромбіну і АТ III. Зниження рівня показника свідчить про ризик виникнення тромбозу [105]. Референтним значенням вважався рівень АТ III від 80 до 120 %.

Для оцінки виразності системного запалення визначався сироватковий рівень СРП імунотурбодиметричним методом [219] з використанням набору реагентів «ErbaLachema-CRP» («ErbaLachema», Чехія) на автоматичному аналізаторі «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина). В основі методу лежить визначення аналізатором імунних комплексів, які утворюються при взаємодії СРП зі специфічними антитілами шляхом реакції преципітації. Забір крові проводили вранці натще у пробірку для збору зразків. Для дослідження використовували сироватку крові, яку отримували шляхом центрифугування 2 мл венозної крові обстежуваного пацієнта. До лабораторії зразок доставлявся упродовж однієї години без зміни температурного режиму. Зразок заморожувався при температурі не вище - 20 °С. Термін зберігання зразків не перевищував двох місяців від дати забору крові.

2.3.4. Статистичні методи.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету програм «EXCEL-2007[®]», «STATISTICA 6.1.» (Stat softine, серійний номер – №AGAK909E415822FA) [70, 111].

Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну величину (M), похибку середньої арифметичної величини (m), відносну величину (P), похибку відносної величини (m_P),

рівень статистичної значущості (p).

Перевірка гіпотези нормальності розподілу серед досліджуваних кількісних ознак проводилась за критеріями Колмогорова-Смірнова (D) з поправками Ліллефорса і Шапіро-Уїлка ($SW-W$), перевірка рівності дисперсій – за допомогою критерію Левіна.

Після перевірки нормальності розподілу кількісних показників з використанням критерію Шапіро-Уїлка оцінювалась достовірність відмінностей середніх величин: для кількісних ознак з нормальним розподілом – за критерієм Ст'юдента (t); для кількісних ознак з ненормальним розподілом у непов'язаних вибірках – за критерієм Манна-Уїтні (U), а у пов'язаних вибірках – за критерієм Вілкоксона (W); для якісних ознак у непов'язаних вибірках – за критерієм відповідності χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, у тому числі з поправкою Йейтса при значеннях показника, близьких до 0 або 100.

Для аналізу взаємозв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком парних і парціальних (часткових) коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона (r) для обчислення міри зв'язку між ознаками, заданими в кількісному вигляді з нормальним розподілом, і рангової кореляції Спірмена (ρ) для обчислення міри зв'язку між ознаками, заданими в якісному вигляді та для кількісних ознак з асиметричним розподілом. Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |\rho| < 1,0$ вказував на сильний кореляційний зв'язок, у діапазоні $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили, у діапазоні $0,0 < |\rho| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок.

Для оцінки прогностичних можливостей показників використовувався ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic), результат якого представлено у вигляді площі під ROC-кривою (Area Under Curve – AUC), побудованою на значеннях показників чутливості (Se) і специфічності (Sp) діагностичного тесту з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %. Розрахунки стандартної помилки для AUC проводилися за методом DeLong et al., 1988 [175]. Результати ROC-аналізу вважали достовірними при $AUC > 0,5$. Значення показника AUC в

діапазоні 0,9 – 1,0 вказувало на відмінну діагностичну точності показника; у діапазоні 0,8 – 0,9 – на дуже добру; у діапазоні 0,7 – 0,8 – на добру; у діапазоні 0,6 – 0,7 – на середню; у діапазоні 0,5 – 0,6 – на незадовільну; $\leq 0,5$ – на відсутню [113]. Для оцінки прогностичних можливостей показника використовувався ROC-аналіз. Порогові прогностичні значення діагностичних тестів визначалися за оптимальною точкою відсікання (optimal cut-off point) ROC-кривої, обчислення якої проводили за допомогою індексу Йодена [113, 210, 241]. ROC-аналіз та побудова ROC-кривих здійснювалася у програмному пакеті «MedCalc Statistical Software trial version 17.4», яка є у відкритому доступі на офіційному сайті розробника.

Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

СТАН СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ РІЗНИХ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ

Згідно з результатами сучасних досліджень, порушення гемостазіологічного стану у хворих на ХОЗЛ може бути пов'язаним з бронхіальною обструкцією, яка призводить до артеріальної гіпоксії. У відповідь на розвиток гіпоксії виникає компенсаторна стимуляція еритропоезу та підвищення рівня гематокриту [23, 115, 213]. Гіперкапнія, гіпокаліємія та респіраторний ацидоз, які супроводжують ці процеси, призводять до розвитку ендотеліальної дисфункції, а остання поглиблює дестабілізацію коагуляційної ланки гемостазу [23, 33, 58, 115].

З іншого боку, зміни у системі гемостазу у хворих на ХОЗЛ тісно пов'язуються із запаленням у дистальних відділах дихальних шляхів [27, 186, 223]. Останнє може призводити до системної запальної реакції, що характеризується підвищенням продукції прозапальних цитокінів і медіаторів запалення, які, у свою чергу, посилюють активність факторів згортання крові (фібриногену, тромбіну тощо) [186, 219, 223].

Існує думка, що наростання клінічної симптоматики і вентиляційних порушень у хворих на ХОЗЛ [27, 172] разом із посиленням системної запальної реакції супроводжується поглибленням порушень у системі згортання крові [36, 219]. Проте, питання щодо взаємозв'язків між виразністю клінічної симптоматики, порушеннями на різних рівнях гемостазу та виразністю системної запальної реакції залишаються маловивченими.

Отже, надто важливим є визначення особливостей порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ з урахуваннями як клінічної симптоматики та ступеня порушення бронхіальної прохідності, так і виразності системного запалення.

3.1. Особливості стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ різних ступенів тяжкості

Для виключення впливу концентрації тромбоцитів на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу усім обстеженим був визначений рівень тромбоцитів у периферійній крові.

Так, у хворих на ХОЗЛ основної групи рівень тромбоцитів ($255,0 [215,0-295,0] \times 10^9/\text{л}$) не відрізнявся від рівня показника у осіб контрольної групи ($225,0 [210,0-260,0] \times 10^9/\text{л}$) ($p > 0,05$). Рівні тромбоцитів у підгрупах 1 і 2 ($245,0 [225,0-320,0]$ та $255,0 [215,0-285,0] \times 10^9/\text{л}$ відповідно) не відрізнялись між собою та були ідентичними рівню показника контрольної групи ($p > 0,05$). Крім того, рівні показника у підгрупах 2А і 2Б ($240,0 [210,0-275,0]$ та $270,0 [220,0-287,0] \times 10^9/\text{л}$ відповідно) також не відрізнялись між собою ($p > 0,05$) та були ідентичними рівню показника контрольної групи ($p > 0,05$). Таким чином, отримані дані вказують на те, що концентрація тромбоцитів крові як у основній групі в цілому, так і у підгрупах не впливала на рівні показників гемостазу.

Щодо адгезійної активності тромбоцитів, то рівень ІАТ у хворих основної групи був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи. У хворих підгруп 1 та 2 він був практично однаковим ($p > 0,05$), при цьому вищим за показник у здорових осіб. У підгрупі 2А рівень ІАТ був суттєво нижчим, ніж у підгрупі 2Б (табл. 3.1). Отримані результати показали, що порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу виникають вже на ранніх стадіях патологічного процесу – при нетяжкому перебігу хвороби. Проте навіть при тяжкому перебігу за умов застосування відповідної тяжкості ХОЗЛ медикаментозної терапії відбувається покращення гемостазу на рівні судинно-тромбоцитарної ланки.

Таблиця 3.1

Рівень ІАТ у хворих на ХОЗЛ (%)

Групи та підгрупи обстежених	Med [25–75 %]	p
Основна група (n = 90):	42,0 [32,0–50,0]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-2B} < 0,05$
- підгрупа 1 (n = 21)	42,0 [26,0–47,0]	
- підгрупа 2 (n = 69):	42,0 [32,0–50,0]	
- 2А (n = 29)	37,0 [26,0–48,0]	
- 2Б (n = 40)	44,5 [37,0–52,0]	
Контрольна група (n = 25)	27,0 [24,0–32,0]	$p_{o-k} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{2A-k} < 0,05$ $p_{2B-k} < 0,05$

Примітки:

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

Дані стосовно АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів наведені у табл. 3.2. Отримані результати показали, що ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ ані основної групи в цілому, ані підгруп 1 та 2 не відрізнявся від показника контрольної групи. Підгрупи 1 та 2 за рівнем показника між собою також не відрізнялись. Втім, якщо у хворих з тяжким перебігом хвороби за умов відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії (підгрупа 2А) показник не відрізнявся від значення контрольної групи, то за умов відсутності відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії (підгрупа 2Б) він був суттєво вищим за ступінь агрегації тромбоцитів як хворих підгрупи 2А, так і обстежених контрольної групи.

Час АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у всіх групах та підгрупах обстежених був ідентичним (див. табл. 3.2). Останнє дозволило зробити висновок про те, що час досягнення максимальної агрегації тромбоцитів не залежить ані від наявності хронічної патології дихальних шляхів, ані від тяжкості перебігу хвороби, ані від отримуваної медикаментозної терапії.

Таблиця 3.2

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.

Швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, виражена у відсотках за хвилину, у хворих основної групи не відрізнялась від показника контрольної групи (див. табл. 3.2). Втім, якщо у підгрупі 1 показник був достовірно нижчим, то у підгрупі 2 – не відрізнявся від показника контрольної групи, маючи лише тенденцію до зниження. При цьому у підгрупах 1 та 2 показники були співставними. У хворих з тяжким перебігом хвороби при відповідній тяжкості ХОЗЛ медикаментозній терапії (підгрупа 2А) показник був суттєво нижчим за рівень показника як контрольної групи, так і підгрупи 2Б. У підгрупі хворих, які не отримували відповідної тяжкості хвороби терапії (підгрупа 2Б) він суттєво не відрізнявся від значення контрольної групи. Останнє може свідчити про те, що при нетяжкому перебігу ХОЗЛ, а також хоч і при тяжкому перебігу хвороби. При застосуванні відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії, відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів, що може бути пов'язане з тривалим застосуванням ІГКС [15, 37, 56, 117, 181].

Аналіз змін усіх показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів свідчить про те, що саме хворі з тяжкими вентиляційними порушеннями, які не отримували відповідного тяжкості хвороби медикаментозного лікування є групою «високого тромбогенного ризику», тобто мають високий ризик тромботичних станів, тромбозів та інфарктів органів [15, 54, 55, 105, 131].

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру агрегації тромбоцитів (нормальна агрегація, гіпоагрегація, гіперагрегація) з АДФ у якості індуктора було показано, що порушення агрегаційних властивостей кров'яних пластинок спостерігались у всіх підгрупах хворих на ХОЗЛ (табл. 3.3). При цьому за кількістю осіб з порушеннями гемостазу на рівні судинно-тромбоцитарної ланки підгрупи хворих достовірно відрізнялись від контрольної групи. Так, у третини хворих підгрупи 1 спостерігалась нормальна агрегаційна активність тромбоцитів, майже у половини – гіперагрегація, а у п'ятої частини – гіпоагрегація тромбоцитів. Більш як половина хворих підгрупи 2 мали нормальну агрегаційну активність

тромбоцитів, майже у половини осіб відзначалась гіперагрегація тромбоцитів, і лише у десятої частини – зниження агрегаційної активності тромбоцитів. При цьому у підгрупі 2А лише у п'ятої частини хворих була виявлена гіперагрегація тромбоцитів та у десятої частини – гіпоагрегація. У підгрупі 2Б у десятої частини хворих була виявлена гіпоагрегація тромбоцитів, у решти – майже порівну відзначалась нормальна агрегаційна активність та гіперагрегація тромбоцитів. Таким чином, підгрупи 2А та 2Б за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною агрегаційною активністю тромбоцитів за критерієм χ^2 достовірно відрізнялись між собою.

Таблиця 3.3

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при АДФ-індукованій агрегометрії

Групи та підгрупи обстежених	Характер агрегаційної активності тромбоцитів					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	10	$11,1 \pm 3,3^*$	46	$51,1 \pm 5,3^*$	34	$37,8 \pm 5,1^*$
- підгрупа 1 (n = 21)	4	$19,0 \pm 8,6^*$	8	$38,1 \pm 10,6^*$	9	$42,9 \pm 10,8^*$
- підгрупа 2 (n = 69):	6	$8,7 \pm 3,4^*$	38	$55,1 \pm 6,0^*$	25	$36,2 \pm 5,8^*$
- 2А (n = 29)	2	$6,9 \pm 4,7^{*\#}$	21	$72,4 \pm 8,3^{*\#}$	6	$20,7 \pm 7,5^{*\#}$
- 2Б (n = 40)	4	$10,0 \pm 4,7^{*\#}$	17	$42,5 \pm 7,8^{*\#}$	19	$47,5 \pm 7,9^{*\#}$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

- * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою;
- # – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 між підгрупами 2А та 2Б.

Отримані результати вказують на те, що порушення першої (зворотньої) фази агрегаційної активності тромбоцитів у бік гіперагрегації у

стабільну фазу патологічного процесу зустрічаються більш як у третини хворих на ХОЗЛ. При цьому у хворих з легким перебігом хвороби, які отримують базисну терапію, що відповідає тяжкості перебігу хвороби, та у хворих з тяжким перебігом, що не отримують відповідної тяжкості ХОЗЛ базисної терапії, порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу зустрічаються частіше порівняно з хворими на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби, отримуючими відповідну тяжкості хвороби базисну терапію.

При цьому індивідуальний аналіз показав, що у більшості хворих підгрупи 1 рівень $ОФВ_1$ хоч і відповідав не тяжкому порушенню вентиляційної функції легень, проте, наближався до 50,0 % належн. (у 14 (66,7 %) хворих рівень $ОФВ_1$ знаходився в межах від 50,0 до 80,0 % належн., та лише у 7 (33,3 %) хворих рівень показника був вишим за 80,0 % належн.). Також у підгрупі 1 був встановлений достовірний сильний кореляційний зв'язок між рівнями як $ОФВ_1$, так і з виразністю задишки за шкалою МДР та показниками гемостазу (рис 1.1).

Спираючись на ці дані в рамках персоніфікації терапії ХОЗЛ можна рекомендувати більш раннє призначення ІГКС навіть хворим з нетяжким перебігом ХОЗЛ, у яких є порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

У десятої частини хворих на ХОЗЛ також розвиваються гіпоагрегаційні порушення; підгрупи за кількістю хворих із гіпоагрегаційними порушеннями, при індукції агрегації тромбоцитів АДФ, суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$).

Як відомо у хворих на ХОЗЛ, особливо тих, які мають виражені порушення вентиляційної функції легень та тяжкий перебіг хвороби, через зниження синтезу колагену розвиваються як зниження еластичності шкірних покривів, так і стоншення їх епітеліального шару [180, 234]. В наслідок чого у цих пацієнтів досить частим явищем є дрібні синці та підшкірні крововиливи. Розвиток гіпоагрегаційних порушень у цієї категорії хворих може сприяти збільшенню частоти та виразності зазначених змін, а також, тривалості їх розв'язання.

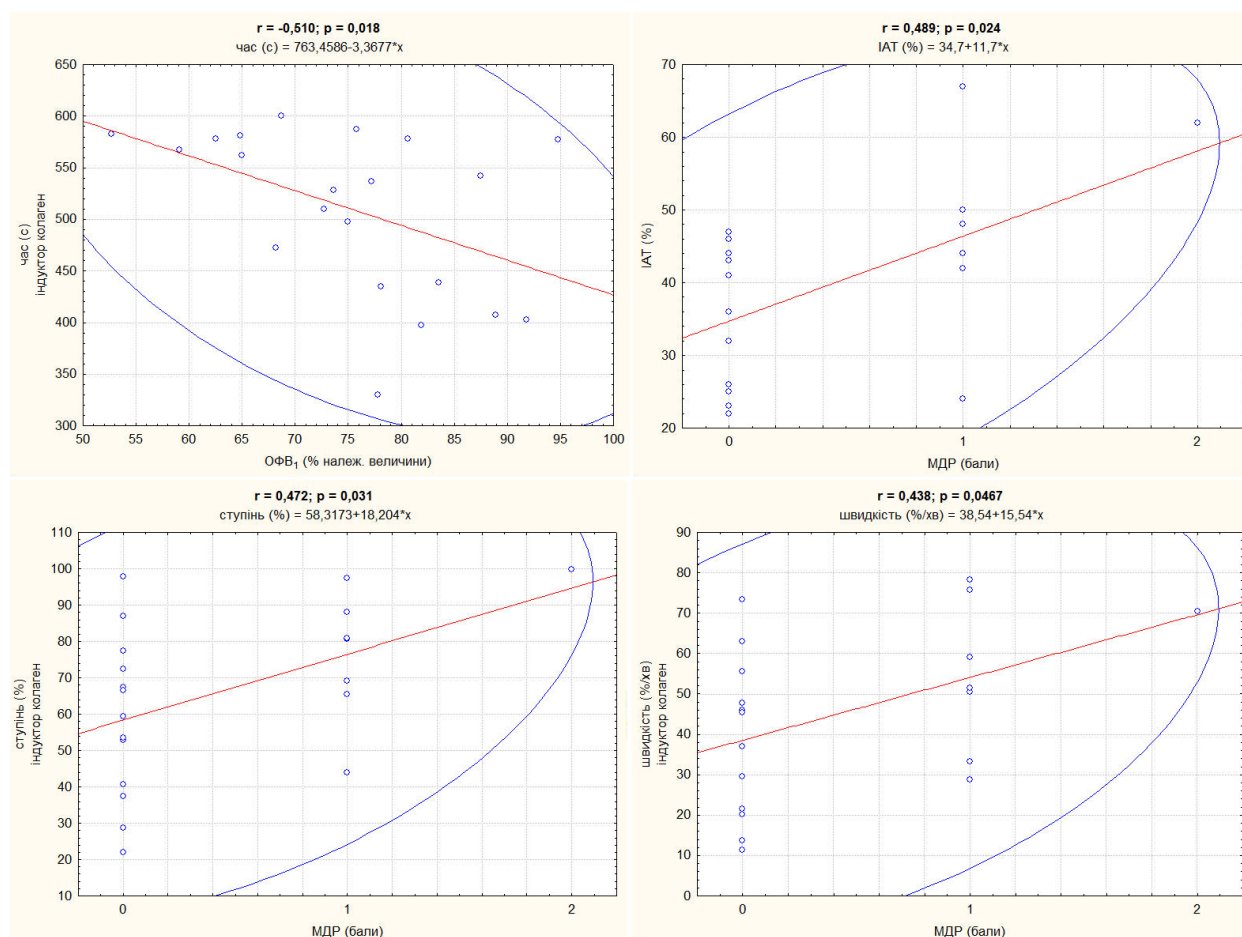


Рис. 1.1. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів ОФВ_1 (% належн.), кількість балів за шкалою МДР (бали) та показниками судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

Щодо колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, рівні усіх показників у хворих на ХОЗЛ основної групи та осіб контрольної групи достовірно не відрізнялись (табл. 3.4).

Крім того, рівні показників у хворих як підгрупи 1, так і підгрупи 2 також не відрізнялись від рівнів показників контрольної групи. Однак, якщо у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ при відповідній тяжкості хвороби медикаментозній терапії (підгрупа 2А) спостерігалось зниження швидкості агрегації тромбоцитів, то у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ при медикаментозній терапії, що не відповідала тяжкості хвороби (підгрупа 2Б) – підвищення ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів.

Таблиця 3.4

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	$p_{0-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} < 0,05$ $p_{2A-2B} < 0,05$	$p_{0-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$	$p_{0-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} < 0,05$ $p_{2B-k} < 0,05$ $p_{2A-2B} < 0,05$

Примітки:

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

Останнє вказує на те, що якщо при тяжкому перебігу хвороби, але при застосуванні відповідної тяжкості ХОЗЛ медикаментозної терапії відбувається гіпоагрегаційні зміни активності тромбоцитів, то при такому ж тяжкому перебігу хвороби, але при невідповідній тяжкості хвороби медикаментозній терапії агрегаційна активність тромбоцитів змінюється у бік

гіперагрегації за рахунок активації процесів другої (незворотньої) фази агрегаційного каскаду.

При розподілі обстежених хворих та осіб контрольної групи у залежності від характеру агрегації тромбоцитів (нормальна агрегація, гіпоагрегація, гіперагрегація) з колагеном у якості індуктора було показано, що як і при АДФ-індукованій агрегації, порушення агрегаційних властивостей кров'яних пластинок спостерігались у всіх підгрупах хворих на ХОЗЛ і так само достовірно відрізнялись від показників контрольної групи (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при колаген-індукованій агрегометрії

Групи та підгрупи обстежених	Характер агрегаційної активності тромбоцитів					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	20	$22,2 \pm 4,4^*$	28	$31,1 \pm 4,9^*$	42	$46,7 \pm 5,3^*$
- підгрупа 1 (n = 21)	3	$14,3 \pm 7,6^*$	8	$38,1 \pm 10,6^*$	10	$47,6 \pm 10,9^*$
- підгрупа 2 (n = 69):	17	$24,6 \pm 5,2^*$	20	$29,0 \pm 5,5^*$	32	$46,4 \pm 6,0^*$
- 2А (n = 29)	11	$38,0 \pm 9,0^{*#}$	9	$31,0 \pm 8,6^{*#}$	9	$31,0 \pm 8,6^{*#}$
- 2Б (n = 40)	6	$15,0 \pm 5,7^{*#}$	11	$27,5 \pm 7,1^{*#}$	23	$57,5 \pm 7,8^{*#}$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,00$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

- * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою;
- # – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 між підгрупами 2А та 2Б.

Щодо тяжкого перебігу ХОЗЛ, у підгрупі з відповідною тяжкості хвороби медикаментозною терапією (підгрупа 2А) розподіл хворих був майже однаковим (по третині хворих), при цьому більше було осіб з гіпоагрегацією, аніж з нормальною або підвищеною агрегацією тромбоцитів. При медикаментозній терапії, що не відповідала тяжкості ХОЗЛ (підгрупа 2Б) переважали особи з гіперагрегацією – їх було більше половини, з гіпоагрегацією ж – усього 15,0 %. Таким чином, підгрупи 2А та 2Б за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною агрегаційною активністю тромбоцитів за критерієм χ^2 достовірно відрізнялись між собою (див. табл. 3.5).

Отримані результати вказують на те, що порушення агрегаційної активності тромбоцитів у бік гіперагрегації є одним із вагомих компонентів порушення гемостазу на рівні судинно-тромбоцитарної ланки у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. Ці порушення зустрічаються більш як у третини хворих на ХОЗЛ, що відповідає і літературним джерелам [74, 89, 107].

Гіпоагрегаційні порушення розвиваються за рахунок незворотної фази агрегаційного каскаду переважно у хворих на ХОЗЛ які отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, що може бути пов'язаними як і з виснаженням тромбоцитарної ланки гемостазу [57, 139, 236], так і з тривалим застосуванням ІГКС [56, 163, 180, 181].

Нами був встановлений достовірний прямий середньої сили кореляційний зв'язок рівня ІАТ із ступенями агрегації тромбоцитів з обома індукторами агрегації та із швидкістю агрегації, індукованої колагеном, а також слабкий прямий кореляційний зв'язок з швидкістю агрегації, індукованої АДФ (табл. 3.6, рис. 3.1).

Визначення рівня ІАТ є більш легкою у технічному виконанні методикою, яка не вимагає спеціальної кваліфікації медичного персоналу та застосування дорогих реактивів та спеціального обладнання, які є

недоступними у більшості лабораторій закладів охорони здоров'я України. Останнє регламентує можливість широкого застосування визначення показника для отримання заключення про агрегаційні властивості тромбоцитів у закладах охорони здоров'я.

Таблиця 3.6

Величина коефіцієнта кореляції між ІАТ та показниками індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ

Показники	Коефіцієнти кореляції рівня ІАТ			
	з показниками АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів		з показниками колаген-індукованої агрегації тромбоцитів	
	ρ	p	ρ	p
Параметри агрегації тромбоцитів:				
- ступінь (%)	0,651	< 0,05	0,683	< 0,05
- час (с)	0,108	> 0,05	0,027	> 0,05
- швидкість (%/хв)	0,227	< 0,05	0,554	< 0,05

За допомогою ROC-аналізу проводилося визначення прогностичних можливостей ІАТ щодо діагностики порушень у хворих на ХОЗЛ індукованої АДФ та колагеном агрегації тромбоцитів (рис. 3.2). Аналіз проводився в цілому у основній групі для проведення якого серед усіх обстежених хворих було виділено пацієнтів з порушеннями та без порушень агрегації тромбоцитів з урахуванням характеру змін агрегації (гіпер-, гіпоагрегація тромбоцитів).

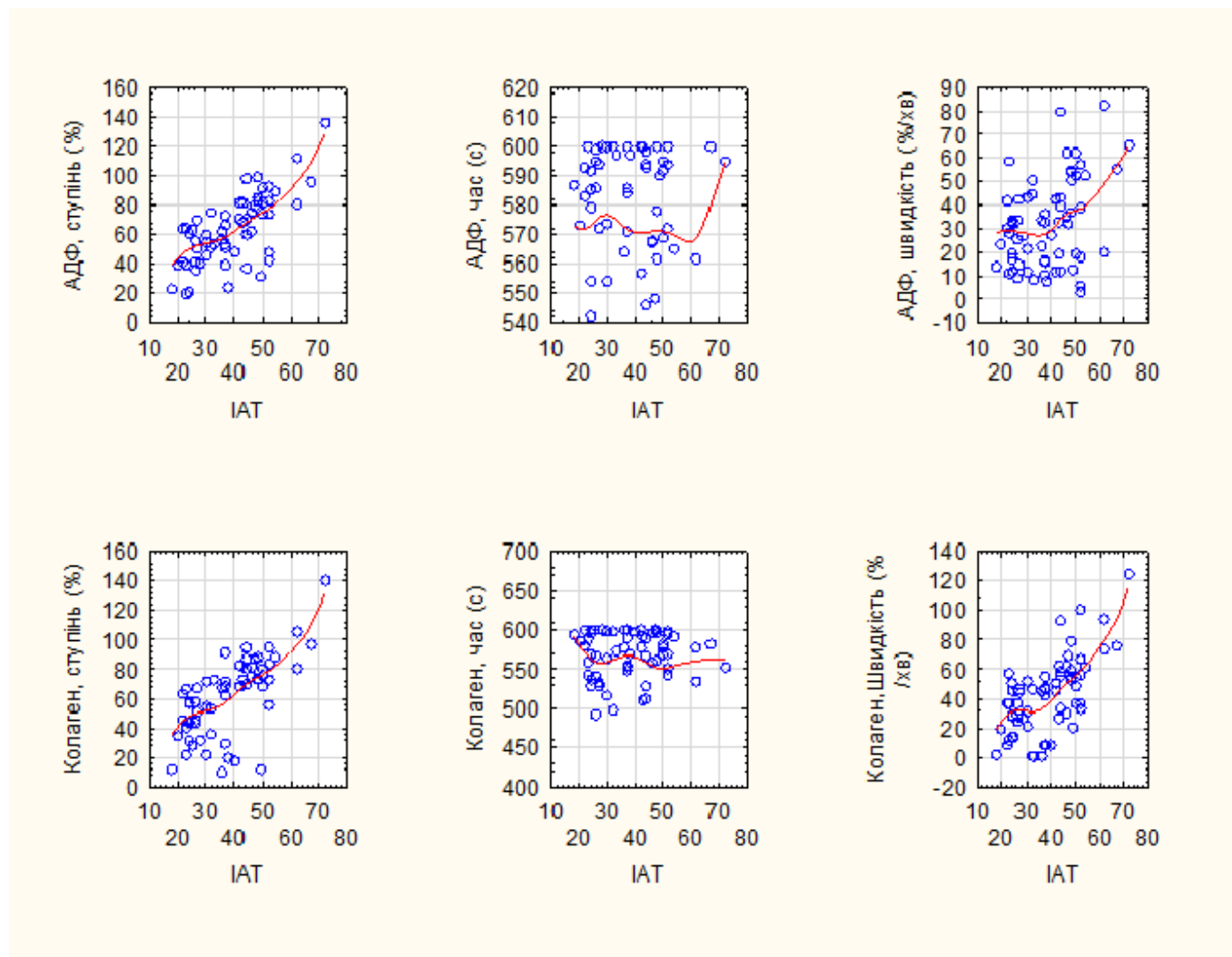


Рис. 3.1. Діаграми розсіювання для двох залежних змінних: по осі X – IAT, по осі Y – показники агрегації, індукованої АДФ та колагеном (ступінь (%), час (с), швидкість (%/хв))

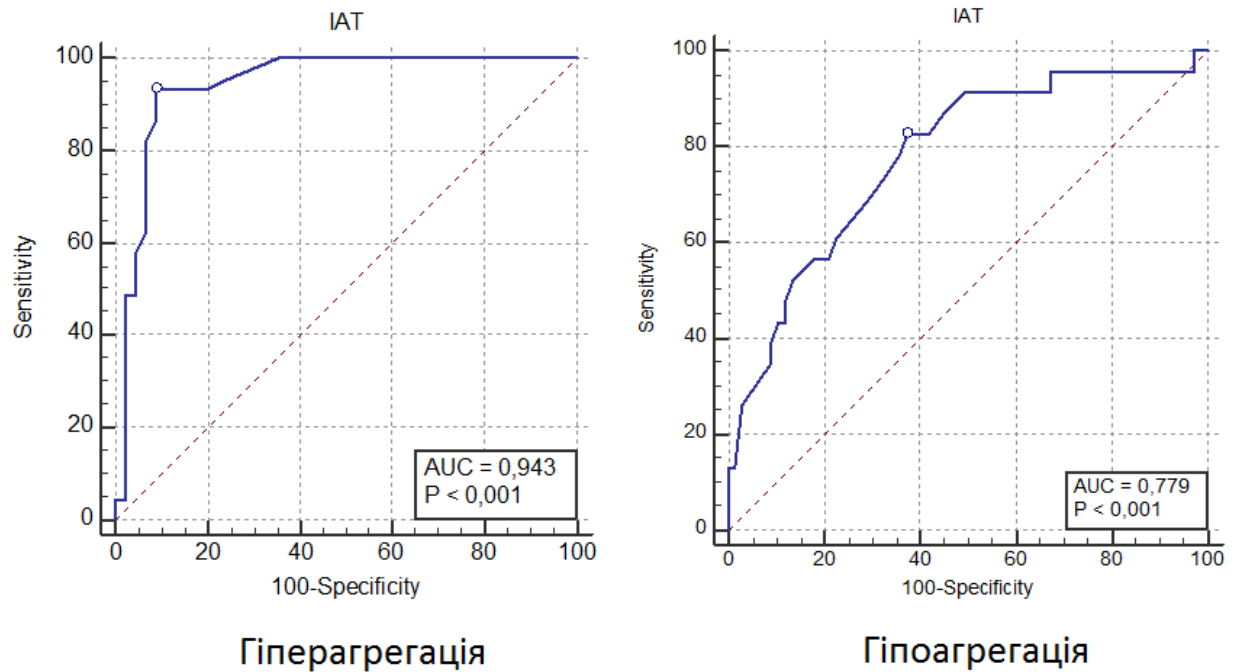


Рис. 3.2. ROC-крива прогнозування гіперагрегаційних порушень з індукованої АДФ та колагеном за рівнем ІАТ

Встановлено, що площі під ROC-кривими побудованими за показником ІАТ з обома індукторами агрегації у випадках як гіпер- так і гіпоагрегаційних порушень були більші за 0,7 та досягли статистично значущого рівня ($p \leq 0,001$) (табл. 3.7).

Було визначено, що при АДФ та колагеном індукованій агрегації оптимальна точка відсікання ІАТ, яку можна використовувати у якості критичного рівня показника для діагностики гіперагрегаційних порушень скла $> 41,0$ %. Тоді як, для гіпоагрегаційних порушень оптимальна точка відсікання рівня ІАТ склала $\leq 28,0$ % (див. табл. 3.7, рис. 3.3).

Операційні характеристики (чутливість, специфічність, AUC) виявлені для діагностики гіперагрегаційних порушень за рівнем ІАТ можна оцінити як відмінну для обох індукторів агрегації. При значення ІАТ у хворого на ХОЗЛ понад 41,0 % лікар може констатувати гіперагрегацію тромбоцитів.

Операційні характеристики за даними ROC аналізу щодо прогнозування порушень агрегації тромбоцитів індукованої АДФ та колагеном

Показники	Характер агрегаційної активності тромбоцитів	
	гіпоагрегація	гіперагрегація
AUC	0,779	0,943
SE	0,0576	0,0268
95 % CI AUC	0,679 – 0,860	0,873 – 0,981
Se	47,83	93,33
Sp	88,06	91,11
Optimal cut-off point, %	≤28	>41
p	<0,001	<0,001

Примітки:

1. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
2. SE (Standard Error) – стандартна похибка;
3. CI (Confidence interval) – довірчий інтервал;
4. Se (Sensitivity) – чутливість;
5. Sp (Specificity) – специфічність;
6. Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання.

Для прогнозування гіпоагрегаційних порушень визначення ІАТ має при достатньо високій специфічності, низьку чутливість. Висока специфічність характеризується тим, що тест не відносить здорових до категорії хворих. Однак його низька чутливість дасть велику кількість хибно негативних результатів [19]. Тому у хворих на ХОЗЛ лікар повинен приділяти особливу увагу щодо можливості розвитку і гіпоагрегаційних порушень.

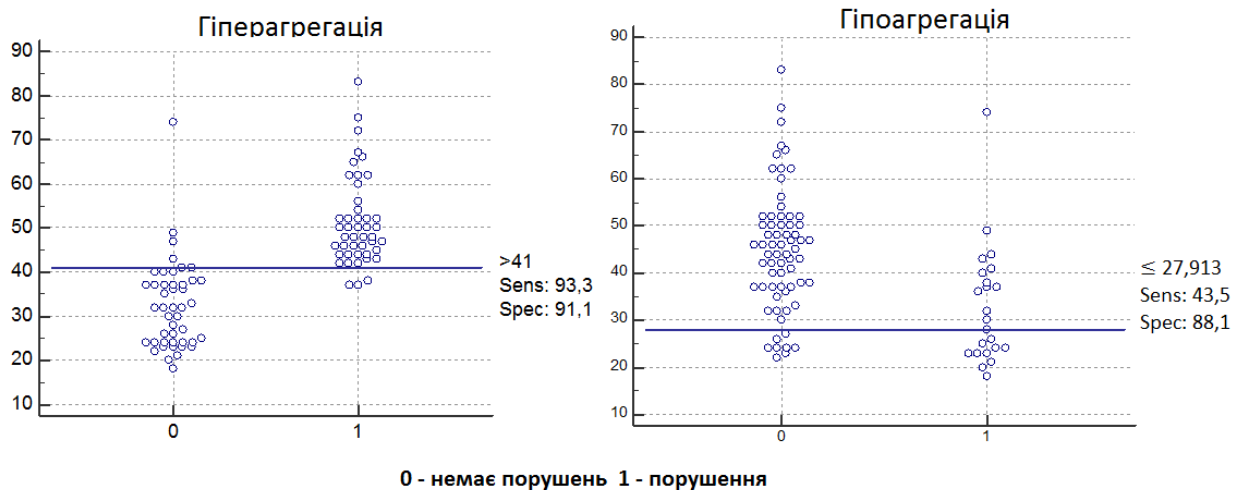


Рис. 3.3. Оптимальна точка відсікання ІАТ для прогнозування суттєвих порушень агрегації тромбоцитів, індукованих АДФ та колагеном у хворих на ХОЗЛ

Для побудови регресійних рівнянь з урахуванням значень ІАТ та показників індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ, враховуючи асиметричний розподіл наявних даних, проводилось нелінійне багатовимірне моделювання взаємозв'язків з використанням модулю «STATISTICA Advanced Linear/Non-Linear Models» (модулю продукту «STATISTICA 6.1», «StatSoftInc.», серійний №AGAR909E415822FA) [111, 133, 134].

Побудова діаграм розсіювання для ІАТ і показників індукторів агрегації (див. рис. 3.2) та аналіз полів кореляції дозволили сформулювати гіпотезу про нелінійну форму зв'язків.

За допомогою середнього (загального) коефіцієнта еластичності (E) проводилася порівняльна оцінка сили зв'язку фактора з результатом, а за допомогою F-критерію Фішера оцінювалася статистична надійність результатів регресивного моделювання. За показником середньої помилки апроксимації (\bar{A}) визначалась якість рівнянь. Враховуючи значення вищенаведених характеристик, були вибрані кращі рівняння регресії.

Аналіз взаємозалежності показників індукованої агрегації тромбоцитів та ІАТ виявив наявність нелінійного ступеневого (переважно кубічного)

регресійного зв'язку, що описується поліноміальними рівняннями регресії типу:

$$Y = b_0 + b_1 \times x + b_2 \times x^2 + b_3 \times x^3, \quad \text{де}$$

Y – результуючий показник (окремий показник індукованої агрегації тромбоцитів);

b – параметри моделі (тобто константи, які потрібно визначити);

x – предикторна змінна (ІАТ).

Нелінійний ступеневий (переважно кубічний) взаємозв'язок був виявлений між рівнем ІАТ та показниками індукованої агрегації тромбоцитів (табл. 3.8).

Коефіцієнти регресії небажано використовувати для безпосередньої оцінки впливу фактора на результативну ознаку у нашому дослідженні, коли існує різниця одиниць виміру результативного показника і факторної ознаки. Для цієї мети були обчислені бета-коефіцієнти (β). Бета-коефіцієнт показує, на яку частку величини свого середнього квадратичного відхилення зміниться у середньому значення результативної ознаки при зміні факторної ознаки на величину його середньоквадратичного відхилення при фіксованому на постійному рівні значення інших незалежних змінних.

Тобто збільшення X (ІАТ) на величину середньоквадратичного відхилення призведе до збільшення середнього значення середньоквадратичного відхилення Y для ступеня агрегації, індукованої АДФ, на 59,7 %, для часу агрегації, індукованої АДФ, – на 3,9 %, для швидкості агрегації, індукованої АДФ, – на 22,1 %; для відповідних показників агрегації, індукованої колагеном, – на 63,1, 44,0 та 60,9 % відповідно. Решту випадків середньоквадратичного відхилення (Y), що не описуються рівняннями регресії, можна пояснити впливом на показники гемостазу інших факторів, які не враховувалися у моделі, та помилками специфікації. Отже, точність підбору рівнянь регресії є достатньо високою.

Таблиця 3.8

**Результати дослідження щодо залежності рівнів показників індукторів агрегації з АДФ та колагеном (у)
від ІАТ (х) у вигляді ступеневої нелінійної регресійної моделі**

у	Рівняння ступеневої регресії	Показники якості рівняння регресії			
		коефіцієнт детермінації (R ²)	бета-коефіцієнт (β)	середня помилка апроксимації (Δ̄)	F-критерій Фішера (р)
АДФ, ступінь (%)	$y = 0,0009 * x^3 - 0,0925 * x^2 + 4,1235 * x - 7,8882$ (1)	0,5968	0,784	6,23	F=35,05 (p<0,05)
АДФ, час (с)	$y = 0,0012 * x^3 - 0,1555 * x^2 + 5,9656 * x - 503,4594$ (2)	0,0387	0,08	11,23	F=0,14 (p>0,05)
АДФ, швидкість (%/хв)	$y = 0,0179 * x^2 + 1,02 * x + 42,7766$ (3)	0,2214	0,505	5,53	F=7,54 (p<0,05)
Колаген, ступінь (%)	$y = 0,0008 * x^3 - 0,0897 * x^2 + 4,2584 * x - 14,7559$ (4)	0,6305	0,804	6,69	F=40,25 (p<0,05)
Колаген, час (с)	$y = - 0,0004 * x^3 - 0,0674 * x^2 - 3,6512 * x + 619,4823$ (5)	0,4402	0,682	8,24	F=19,08 (p<0,05)
Колаген, швидкість (%/хв)	$y = 0,0006 * x^3 - 0,0446 * x^2 + 1,7929 * x + 4,3581$ (6)	0,6092	0,791	6,89	F=36,85 (p<0,05)

Коефіцієнт детермінації (R^2) для нелінійних зв'язків розраховувався як частка дисперсії залежної змінної, що пояснюється розглянутою моделлю (рівняннями регресії), та був виражений у відсотках [133, 134].

Коефіцієнт детермінації (R^2) використовується для перевірки суттєвості рівняння нелінійної регресії в цілому. Перевірка значущості моделі регресії проводилася з використанням F-критерію Фішера, що характеризується змінами середньої величини рівня ІАТ по відношенню до рівнів параметрів агрегації. Згідно з F-критерієм модель можна вважати значущою ($p < 0,05$) за усіма параметрами, крім рівняння 2 (ІАТ (%) з часом агрегації (с), індукованої АДФ ($p = 0,71$)) (див. табл. 3.8).

Оцінка якості рівнянь регресії за допомогою середньої помилки апроксимації (середнього відхилення розрахункових значень від фактичних) показала, що у всіх рівняннях, крім моделей з часом агрегації, індукованої АДФ (рівняння 2) та колагеном (рівняння 4), помилка апроксимації у межах 5–7 % (рис. 3.4). Отримані дані свідчать про адекватний підбір рівняння регресії для вихідних даних.

У середньому розрахункові значення відхиляються від фактичних на $5,53 \div 11,23$ %, що підтверджується діаграмами розсіювання між передбачуваними і спостережуваними значеннями залежних змінних.

Оскільки середня помилка апроксимації для часу агрегації тромбоцитів з використанням АДФ та колагену у якості індукторів більша за 7 %, то рівняння 2 і 5 не бажано використовувати у якості регресійних моделей. В той же час рівняння 1, 3, 4 та 6 цілком адекватно можуть спрогнозувати значення ступеня та швидкості агрегації при використанні АДФ і колагену у якості індукторів за показником ІАТ.

Таким чином, порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу досить часто зустрічається у хворих на ХОЗЛ, що обумовлює необхідність наукового пошуку можливостей доступної діагностики, варіантів прогнозування цих порушень вже на ранніх (доклінічних) стадіях перебігу

хвороби та, за необхідності, медикаментозної корекції дисбалансу цієї ланки гемостазу.

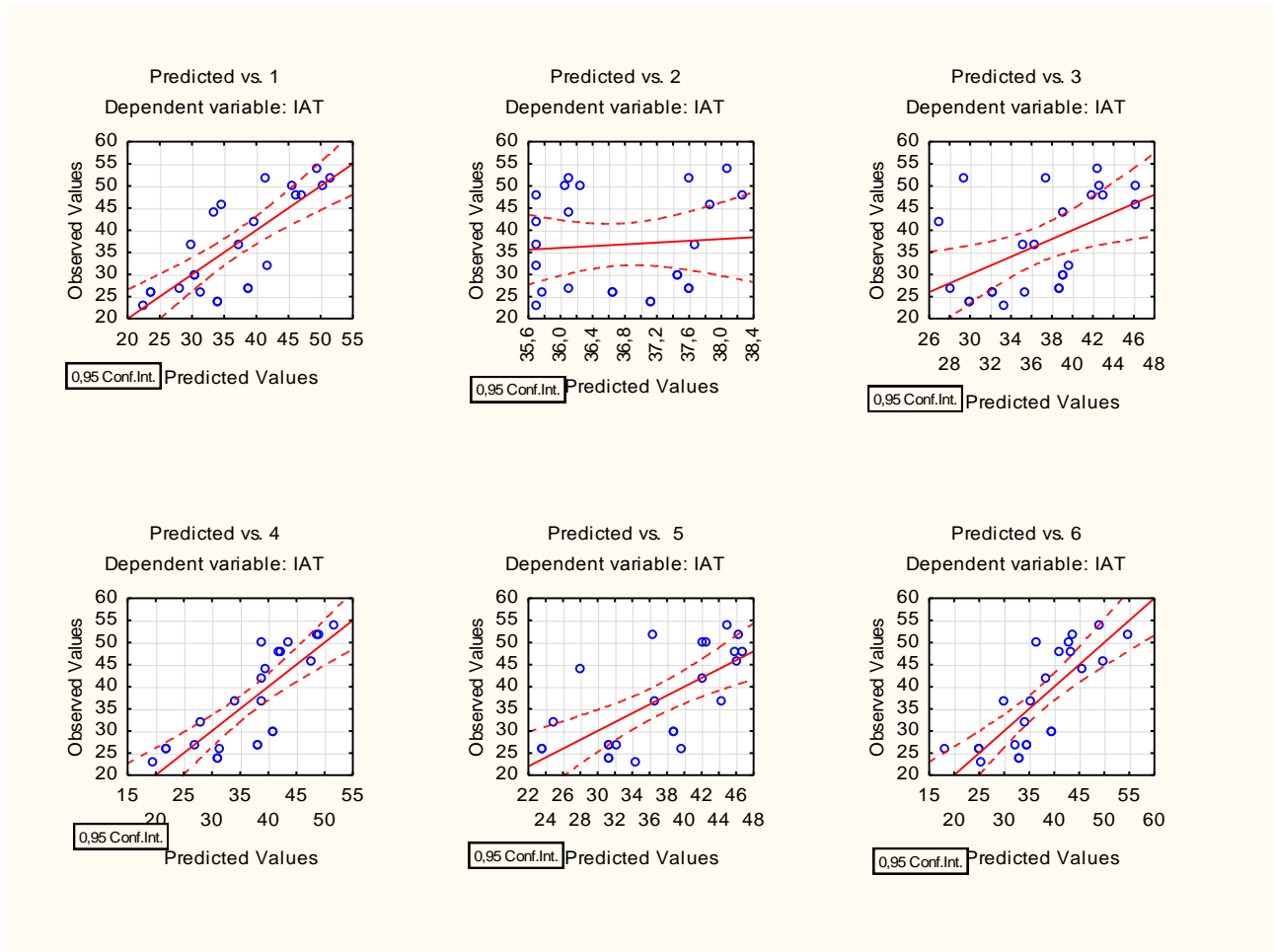


Рис. 3.4. Діаграми розсіювання між прогнозованими (predicted values) і спостережуваними значеннями (observed values) залежних змінних (95 % – довірчий інтервал)

Примітки:

1. predicted vs. 1 – ступінь АДФ-індукованої агрегації (%);
2. predicted vs. 2 – час АДФ-індукованої агрегації (с);
3. predicted vs. 3 – швидкість АДФ-індукованої агрегації (%/хв);
4. predicted vs. 4 – ступінь колаген-індукованої агрегації (%);
5. predicted vs. 5 – час колаген-індукованої агрегації (с);
6. predicted vs. 6 – швидкість колаген-індукованої агрегації (%/хв).

3.2. Особливості стану коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ різних ступенів тяжкості

У хворих на ХОЗЛ основної групи рівні показників зовнішнього шляху згортання крові (ПІ, ПВ та МНВ) були порушеними у бік гіперкоагуляції порівняно з групою контролю, при цьому у підгрупах 1 та 2 вони були практично однаковими, тобто не були пов'язаними з тяжкістю перебігу хвороби (табл. 3.9).

У хворих з тяжким перебігом хвороби у залежності від отримуваної медикаментозної терапії рівні вищезазначених показників були різними: при відповідному тяжкості ХОЗЛ лікуванні (підгрупа 2А) вони не відрізнялись від значень контрольної групи, тоді як при лікуванні, що не відповідало тяжкості хвороби (підгрупа 2Б) – були порушеними у бік гіперкоагуляції порівняно як з показниками контрольної групи, так і з показниками підгрупи 2А (див. табл. 3.9).

Отримані дані свідчать про те, що порушення на рівні зовнішнього шляху коагуляційної ланки гемостазу виникають вже на ранніх етапах формування ХОЗЛ. При цьому, застосування відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії, ймовірно, сприяє стабілізації порушень гемостазу на рівні зовнішнього шляху згортання крові.

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, через вивільнення великої кількості прозапальних цитокінів, які сприяють активації системного запалення та поглибленню його деструктивного впливу.

Оскільки порушення саме коагуляційної ланки гемостазу є більш частою причиною утворення тромбоемболічних ускладнень у хворих, надто важливим є своєчасне виявлення цих змін та проведення їх корекції задля

попередження розвитку таких загрозливих для життя пацієнта наслідків, як ТЕЛА, тромбоз тощо.

Таблиця 3.9

**Показники зовнішнього шляху коагуляційного каскаду
у хворих на ХОЗЛ**

Групи та підгрупи обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Основна група (n = 90):	106,5 [99,0–112,0]	0,94 [0,89–1,01]	0,93 [0,87–1,02]
- підгрупа1 (n = 21)	108,0 [102,0–115,0]	0,93 [0,87–0,98]	0,92 [0,85–0,97]
- підгрупа 2 (n = 69):	105,0 [98,0–111,0]	0,95 [0,90–1,01]	0,94 [0,88–1,02]
- 2А (n = 29)	99,0 [95,0–103,0]	1,01 [0,97–1,05]	1,02 [0,96–1,06]
- 2Б (n = 40)	109,0 [107,0–117,0]	0,92 [0,85–0,93]	0,90 [0,82–0,92]
Контрольна група (n = 25)	97,0 [96,0–99,0]	1,03 [1,01–1,04]	1,04 [1,02–1,06]
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.

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру порушень на рівні зовнішнього шляху коагуляційного каскаду було показано, що майже

у половини хворих і основної групи, і підгруп 1 та 2 були виявлені порушення рівня ІІ у бік гіперкоагуляції. У десятій частини хворих на ХОЗЛ як основної групи, так і підгруп 1 та 2 визначались гіпокоагуляційні зміни рівня показника. Підгрупи 1 та 2 за характером порушень рівня показника були ідентичними (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Розподіл обстежених за характером порушень рівня ІІ

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпокоагуляція		норма		гіперкоагуляція	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	11	$12,2 \pm 3,5^*$	32	$35,6 \pm 5,1^*$	47	$52,2 \pm 5,3^*$
підгрупа 1 (n = 21)	2	$9,5 \pm 6,4^*$	6	$28,6 \pm 9,9^*$	13	$61,9 \pm 10,6^*$
підгрупа 2 (n = 69):	9	$13,0 \pm 4,1^*$	26	$37,7 \pm 5,8^*$	34	$49,3 \pm 6,0^*$
- 2А (n = 29)	7	$24,2 \pm 8,0^{*#}$	19	$65,5 \pm 8,8^{*#}$	3	$10,3 \pm 5,7^{*#}$
- 2Б (n=40)	2	$5,0 \pm 3,5^{*#}$	7	$17,5 \pm 6,0^{*#}$	31	$77,5 \pm 6,6^{*#}$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою;
2. # – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 між підгрупами 2А та 2Б.

У підгрупі тяжкого перебігу ХОЗЛ з медикаментозною терапією, що відповідала тяжкості хвороби (підгрупа 2А) більше половини осіб мали нормальний рівень ІІ, чверть осіб – рівень ІІ, нижчий за норму, кожен десятий хворий – рівень ІІ, вищий за норму. У підгрупі з медикаментозною терапією, що не відповідала тяжкості ХОЗЛ (підгрупа 2Б) переважали особи з гіперкоагуляцією (майже 80,0 % осіб), лише 5 % обстежених були з

гіпокоагуляцією, а у 17,0 % визначався нормальний рівень показника. Таким чином, підгрупи 2А та 2Б за рівнем ПІ за критерієм χ^2 достовірно відрізнялись як від групи контролю, так і між собою (див. табл. 3.10).

Щодо ПВ, то у основній групі, як і у підгрупах, у абсолютної більшості хворих не було виявлено порушень рівня показника. Гіпокоагуляційні зміни показника були визначені менш ніж у 5,0 % хворих, а гіперкоагуляційні – лише у підгрупі 2Б, що відобразилось на середніх показниках усієї підгрупи 2 та, зрештою, – основної групи в цілому (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Розподіл обстежених за характером порушень рівня ПВ

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпокоагуляція		норма		гіперкоагуляція	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	3	$3,3 \pm 1,9$	77	$85,6 \pm 3,7$	10	$11,1 \pm 3,1$
- підгрупа 1 (n = 21)	1	$4,8 \pm 4,7$	20	$95,2 \pm 4,7$	0	$0,0 \pm 0,0$
- підгрупа 2 (n = 69):	2	$2,9 \pm 2,0$	57	$72,6 \pm 4,6$	10	$14,5 \pm 4,2$
- 2А (n = 29)	1	$3,4 \pm 3,4^\#$	28	$96,6 \pm 3,4^\#$	0	$0,0 \pm 0,0^\#$
- 2Б (n = 40)	1	$2,5 \pm 2,5^{*\#}$	29	$72,5 \pm 7,1^{*\#}$	10	$25,0 \pm 6,9^{*\#}$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

- * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою;
- # – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 між підгрупами 2А та 2Б.

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру порушень рівня МНВ у абсолютної більшості осіб були виявлені гіперкоагуляційні

порушення, причому найбільша кількість хворих була серед осіб підгрупи 2Б (табл. 3.12).

Дослідження рівня МНВ крові є більш стандартною методикою порівняно з визначенням рівня ПІ та дозволяє отримати стабільні результати, які не будуть суттєво відрізнятися у різних лабораторіях. Даний метод дослідження схвалений багатьма міжнародними організаціями з вивчення гемостазу і тромбозів, включаючи й експертів всесвітньої організації охорони здоров'я. У зв'язку з цим визначення рівня МНВ можна рекомендувати у якості інформативного показника для діагностики порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 3.12

Розподіл обстежених за характером порушень рівня МНВ

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпокоагуляція		норма		гіперкоагуляція	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	2	$2,2 \pm 1,6^*$	25	$27,8 \pm 4,7^*$	63	$70,0 \pm 4,8^*$
- підгрупа 1 (n = 21)	0	$0,0 \pm 0,0$	5	$23,8 \pm 9,3$	16	$76,2 \pm 9,3$
- підгрупа 2 (n = 69):	2	$2,9 \pm 2,0^*$	20	$29,0 \pm 5,5^*$	47	$68,1 \pm 5,6^*$
- 2А (n = 29)	1	$3,4 \pm 3,4^{*#}$	16	$55,2 \pm 9,2^{*#}$	12	$41,4 \pm 9,2^{*#}$
- 2Б (n = 40)	1	$2,5 \pm 2,5^{*#}$	4	$10,0 \pm 4,5^{*#}$	35	$87,5 \pm 5,23^{*#}$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

1. * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою;
2. # – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 між підгрупами 2А та 2Б.

Таким чином, порушення на рівні зовнішнього шляху коагуляційного каскаду розвиваються у хворих на ХОЗЛ і при нетяжкому, і при тяжкому перебігу хвороби, причому переважно у бік гіперкоагуляції. При цьому відповідна тяжкості хвороби медикаментозна терапія у хворих з тяжким перебігом здатна певною мірою стабілізувати показники гемостазу.

Також у хворих на ХОЗЛ були виявлені гіперкоагуляційні порушення на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду за показником АЧТЧ (с) (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Рівень АЧТЧ у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Рівень АЧТЧ
Основна група (n = 90):	22,0 [19,6–24,5]
- підгрупа 1 (n = 21)	21,7 [19,8–25,1]
- підгрупа 2 (n = 69):	22,0 [19,6–24,2]
- 2А (n = 29)	22,1 [20,3–25,2]
- 2Б (n = 40)	21,7 [18,1–23,8]
Контрольна група (n = 25)	24,4 [23,4–28,0]
p	$p_{o-k} < 0,05$ $p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} < 0,05$ $p_{2B-k} < 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$

Примітки:

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

Рівень АЧТЧ як у основній групі в цілому, так і у підгрупах 1 та 2 був достовірно нижчим за рівень показника у контрольній групі, що вказує на порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ у бік гіперкоагуляції, причому незалежно від тяжкості перебігу хвороби ($p > 0,05$). Підгрупи 1 та 2 за рівнем показника не відрізнялись ($p > 0,05$). Рівні АЧТЧ у підгрупах 2А та 2Б також були достовірно нижчими, ніж у групі контролю, не відрізняючись при цьому між собою ($p > 0,05$).

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру порушень на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду було показано, що як у основній групі, так і у підгрупах рівень АЧТЧ був порушений у бік гіперкоагуляції майже у половини осіб (табл. 3.14). Отже, порушення на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду зустрічаються майже у половини хворих на ХОЗЛ, а їх розвиток не пов'язаний ані з тяжкістю хвороби, ані із отримуваною терапією у осіб з тяжким перебігом хвороби.

Таблиця 3.14

Розподіл обстежених за характером порушень рівня АЧТЧ

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпокоагуляція		норма		гіперкоагуляція	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	1	$1,1 \pm 1,1^*$	47	$52,2 \pm 5,3^*$	42	$46,7 \pm 5,3^*$
- підгрупа 1 (n = 21)	1	$4,8 \pm 4,7^*$	10	$47,6 \pm 10,9^*$	10	$47,6 \pm 10,9^*$
- підгрупа 2 (n = 69):	0	$0,0 \pm 0,0$	37	$53,6 \pm 6,0^*$	32	$46,4 \pm 6,0^*$
- 2А (n = 29)	0	$0,0 \pm 0,0$	17	$58,6 \pm 9,2^*$	12	$41,4 \pm 9,2^*$
- 2Б (n = 40)	0	$0,0 \pm 0,0$	20	$50,0 \pm 7,9^*$	20	$50,0 \pm 7,9^*$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітка. * – $p < 0,05$ за критерієм χ^2 у порівнянні з контрольною групою.

Щодо рівнів показників протромбінового комплексу (ТЧ, ФГ), то рівень ТЧ, який характеризує спільний шлях коагуляційного каскаду, у всіх групах та підгрупах обстежених був ідентичним (табл. 3.15). Відсутність змін показника у бік гіперкоагуляції на тлі вищеописаних змін рівня АЧТЧ свідчить про розвиток порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ на рівні, переважно, внутрішнього шляху коагуляційного каскаду.

Таблиця 3.15

Показники протромбінового комплексу у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Показники (Med [25–75 %])	
	ТЧ (с)	ФГ (г/л)
Основна група (n = 90):	16,2 [15,5–17,0]	3,3 [2,8–4,0]
- підгрупа 1 (n = 21)	15,7 [15,3–16,5]	3,3 [2,6–3,7]
- підгрупа 2 (n = 69):	16,2 [15,6–17,1]	3,4 [3,1–4,0]
- 2А (n = 29)	16,2 [15,8–17,2]	3,5 [2,8–4,0]
- 2Б (n = 40)	16,3 [15,7–17,2]	3,4 [2,6–3,5]
Контрольна група (n = 25)	16,3 [15,7–17,2]	3,1 [2,6–3,5]
p	$p_{o-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$	$p_{o-k} > 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} > 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$

Примітки:

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

Рівень ФГ у хворих на ХОЗЛ в цілому мав тенденцію до підвищення порівняно з показником контрольної групи. При цьому якщо при нетяжкому перебігу хвороби він відрізнявся від контролю незначуще, то при тяжкому перебігу – статистично достовірно (див. табл. 3.15).

Оскільки ФГ є не лише фактором коагуляційного каскаду, а й гострофазовим білком запалення, отримані нами дані свідчать про більш виразні порушення у хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу як у коагуляційній ланці гемостазу, так і у системному запаленні.

Щодо стану антизгортальної системи крові, то рівень АТ III у хворих основної групи за критерієм Манна-Уїтні був нижчим за рівень показника контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 3.16).

При цьому у підгрупі 1 він не відрізнявся від рівня показника як у осіб контрольної групи, так і у хворих підгрупи 2. У хворих підгрупи 2 показник був суттєво нижчим за рівень маркера у групі контролю ($p < 0,05$). Хоча у підгрупах 2А та 2Б рівні АТ III достовірно не відрізнялись, у підгрупі 2А він був нижчим, а у підгрупі 2Б – ідентичним рівню контрольної групи.

Привернуло увагу те, що саме хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ, які отримували відповідну тяжкості хвороби терапію, мали знижений рівень АТ III. Існує обмежена кількість публікацій про стан антизгортальної системи крові у хворих на ХОЗЛ, до того ж вони фрагментарні: результати досліджень стосуються пацієнтів різного віку, на різних стадіях захворювання, при різних видах терапії. Проте більшість вчених пояснює зниження рівня АТ III у хворих на ХОЗЛ виснаженням ланки через надмірну її стимуляцію [139, 236]. З огляду на ці дані, отримані результати вказують на те, що застосування відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії пацієнтами з тяжким перебігом хвороби, може сприяти адекватній реакції анізгортальної системи крові у відповідь на гіперагрегаційні та гіперкоагуляційні порушення гемостазу у цієї категорії хворих.

Рівень АТ III у хворих на ХОЗЛ

Групи та підгрупи обстежених	Рівень АТ III (%)
Основна група (n = 90):	100,0 [84,0–104,0]
- підгрупа 1 (n = 21)	100,0 [87,0–103,0]
- підгрупа 2 (n = 69):	100,0 [84,0–104,0]
- 2А (n = 29)	86,0 [83,0–102,0]
- 2Б (n = 40)	100,0 [86,5–107,0]
Контрольна група (n = 25)	103,0 [100,0–106,0]
p	$p_{o-k} < 0,05$ $p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2A-k} < 0,05$ $p_{2B-k} > 0,05$ $p_{2A-2B} > 0,05$

Примітки:

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

При розподілі обстежених хворих у залежності від характеру порушень на рівні антизгортальної системи крові було показано, що у основній групі рівень АТ III відповідав нормі у більшості хворих, у десятої частини визначались порушення у бік гіперкоагуляції та лише у 2% хворих – у бік гіпокоагуляції (табл. 3.17). Аналогічний розподіл хворих визначався і у підгрупах. Основна група, як і підгрупи 1 і 2 та 2А і 2Б за кількістю хворих з порушеним рівнем АТ III за критерієм χ^2 достовірно не відрізнялись від контрольної групи та між собою.

Розподіл обстежених за характером порушень рівня АТ ІІІ

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпокоагуляція		норма		гіперкоагуляція	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Основна група (n = 90):	2	$2,1 \pm 1,6$	79	$87,9 \pm 3,5$	9	$10,0 \pm 3,2$
- підгрупа 1 (n = 21)	0	$0,0 \pm 0,0$	18	$85,7 \pm 7,6$	3	$14,3 \pm 7,6$
- підгрупа 2 (n = 69):	2	$2,9 \pm 2,0$	61	$88,4 \pm 3,9$	6	$8,7 \pm 3,4$
- 2А (n = 29)	2	$6,9 \pm 4,7$	25	$86,2 \pm 6,4$	2	$6,9 \pm 4,7$
- 2Б (n = 40)	0	$0,0 \pm 0,0$	36	$90,0 \pm 4,7$	4	$10,0 \pm 4,7$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

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

Отримані дані вказують на слабку реакцію антизгортальної системи крові у відповідь на порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ, що підтверджується й іншими авторами [27, 89].

При відповідній же тяжкості хвороби медикаментозній терапії хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу реакція на гіперкоагуляційні порушення є більш виразною, проте рівень найбільш потужного антикоагулянту (АТ ІІІ) знижується, ймовірно, через виснаження антизгортальної системи [57, 139, 236].

3.3. Визначення ролі системного запалення у формуванні гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ

Для визначення ролі системного запалення у формуванні гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ нами були проведені

дослідження з визначенням сироваткового рівня СРП. Так, у хворих основної групи рівень СРП був суттєво вищим за показник контрольної групи (5,50 [4,47–8,42] та 3,65 [3,50–3,90] мг/л відповідно). У підгрупах 1 та 2 показники також були вищими за рівень маркера контрольної групи (4,48 [4,36–5,72] та 5,64 [4,55–8,50] мг/л відповідно) ($p < 0,05$), не відрізняючись при цьому між собою ($p > 0,05$). У підгрупах 2А і 2Б рівні маркера були ідентичними (5,64 [4,39–8,60] та 5,59 [4,77–7,58] мг/л відповідно) ($p > 0,05$).

За результатами кореляційного аналізу (за критерієм кореляції Спірмена) були виявлені певні кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку, та рівнями показників як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу, з іншого.

Був встановлений достовірний ($p < 0,05$) середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями СРП та ІАТ (рис. 3.5).

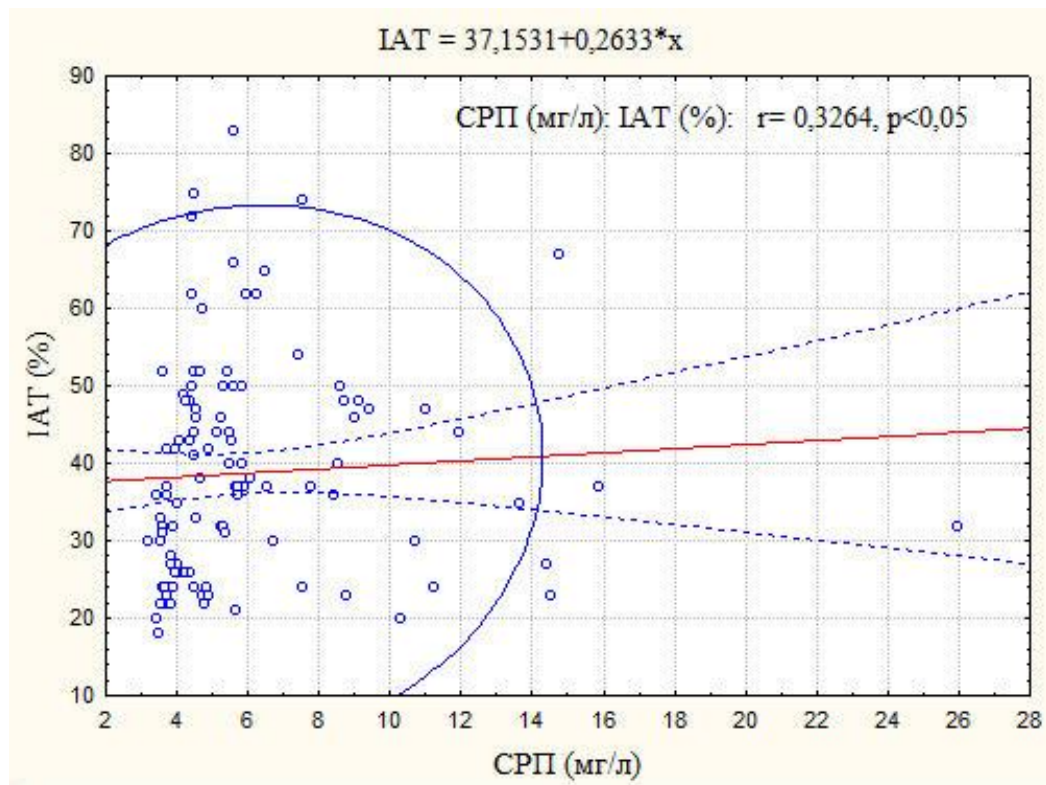


Рис. 3.5. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів СРП (мг/л) та ІАТ (%)

Аналогічні дані були отримані стосовно рівнів СРП та ПІ, ПВ та МНВ (рис. 3.6, 3.7, 3.8).

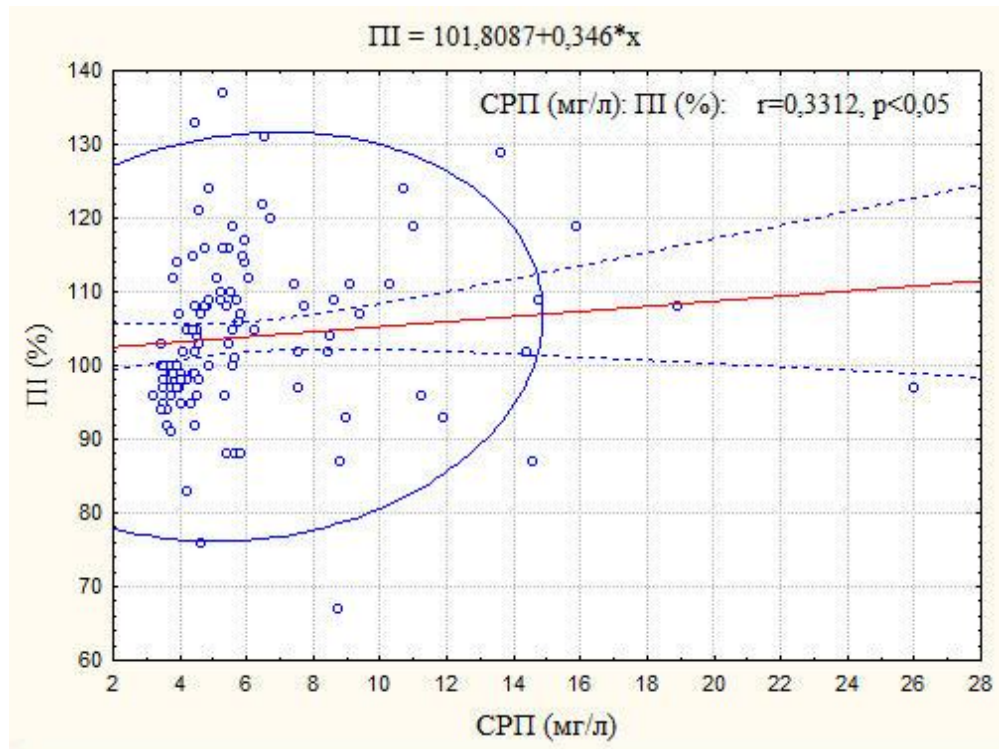


Рис. 3.6. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів СРП (мг/л) та ПІ (%)

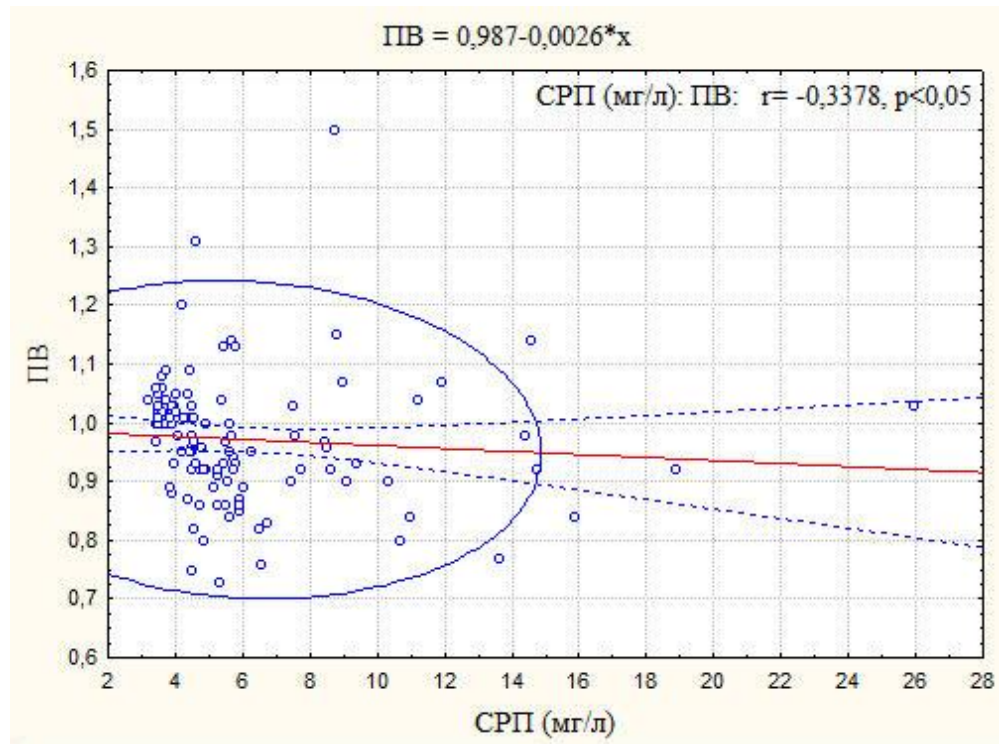


Рис. 3.7. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів СРП (мг/л) та ПВ

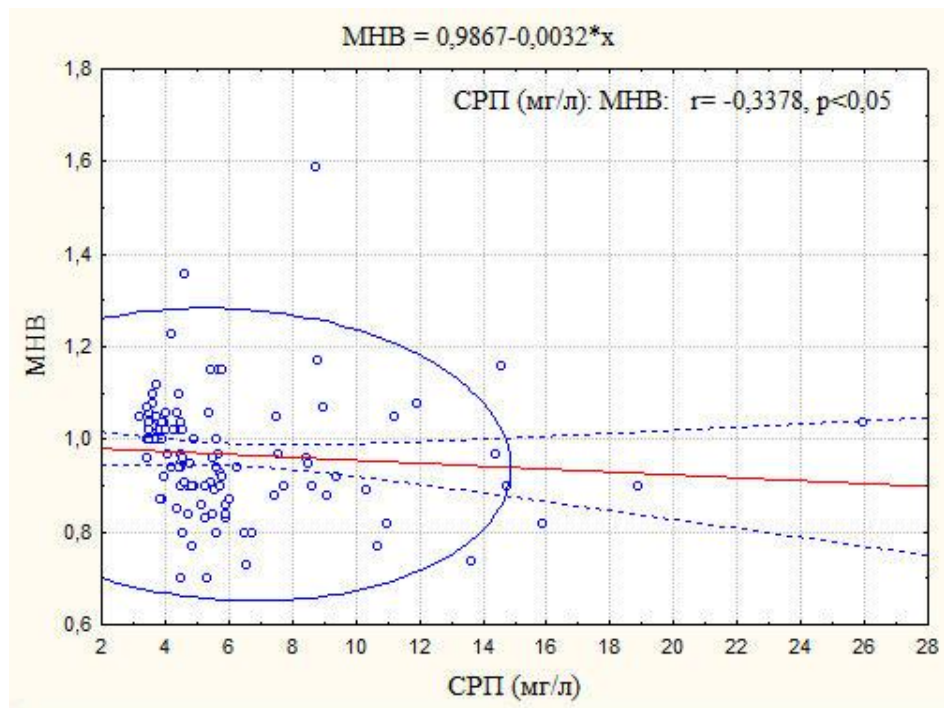


Рис. 3.8. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів СРП (мг/л) та МНВ

Крім того, були встановлені достовірні ($p < 0,05$) середньої сили зворотні кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку, та рівнями АЧТЧ, з іншого (рис. 3.9).

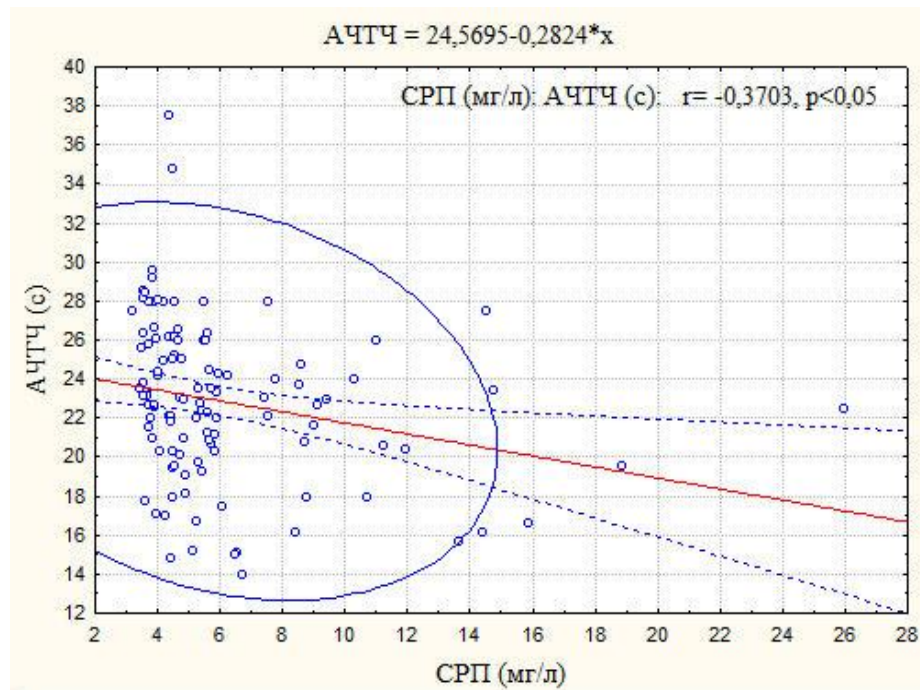


Рис. 3.9. Дані кореляційного аналізу щодо рівнів СРП (мг/л) та АЧТЧ (с)

Таким чином, виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ, ймовірно, може сприяти розвитку порушень у бік гіперкоагуляції на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу, що підтверджується й іншими авторами [17, 91, 105]. Це обумовлює необхідність подальшого вивчення залежності порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ від процесів запалення та можливості їх корекції за допомогою препаратів, дія яких направлена на зменшення виразності запальної реакції, зокрема і препаратів базисної терапії ХОЗЛ.

Для оцінки прогностичних можливостей СРП щодо визначення гіперкоагуляційних порушень було проведено ROC аналіз. Серед усіх обстежених хворих було виділено пацієнтів з гіперкоагуляційними порушеннями та тих які їх не мали (рис. 3.10)

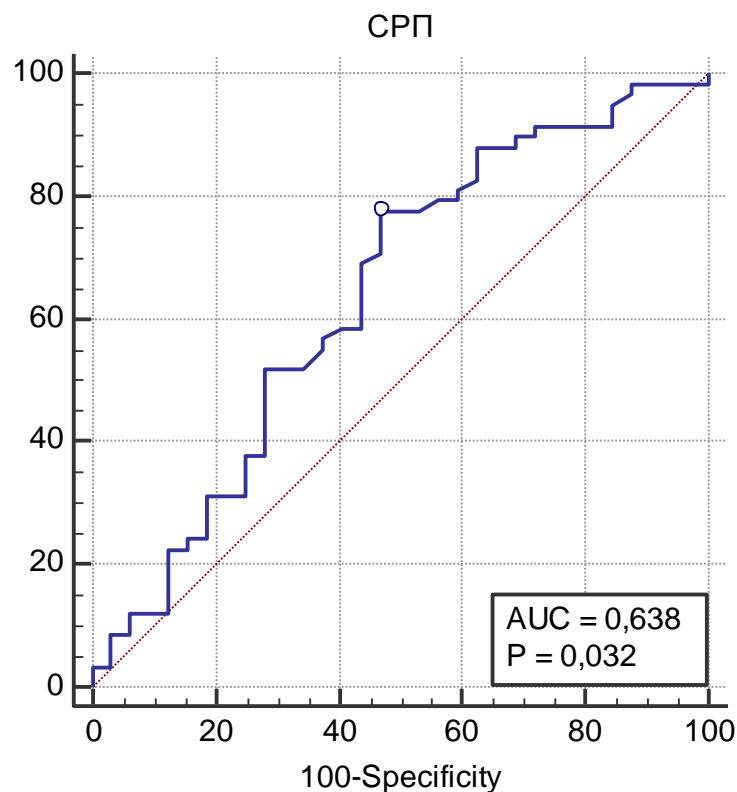


Рис. 3.10. Операційні характеристики прогнозування на підставі рівня С-реактивного протеїну порушень коагуляційної ланки гемостазу у хворих на ХОЗЛ

Площа під ROC-кривою для СРП досягла статистично значущого рівня, тому визначення СРП можна використовувати для прогнозування гіперкоагуляційних порушень гемостазу (табл. 3.18)

Рівень його діагностичної точності щодо прогнозу порушень коагуляції можна оцінити як середній, оскільки значення площі під ROC-кривою знаходиться у діапазоні від 0,6 до 0,7. Визначення рівня СРП у обстежених хворих має при достатньо високій чутливості, невисоку специфічність для прогнозування гіперкоагуляційних порушень. Низька специфічність діагностичного тесту вказує на те що він буде часто відносити осіб без патологій до категорії хворих з порушеннями коагуляції. Однак його досить висока чутливість не дасть велику кількість хибно негативних результатів, [19]. Тому визначення рівня СРП можна використовувати для прогнозування гіперкоагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ.

Таблиця 3.18

Операційні характеристики	Значення
Se, %	77,59
Sp, %	53,13
AUC	0,638
SE AUC	0,0641
95 % CI AUC	0,530 - 0,736
p	0,032
Optimal cut-off point	> 4,62 мг/л

Примітки:

1. AUC (Area Under Curve) – площа під ROC-кривою;
2. SE (Standard Error) – стандартна похибка;
3. CI (Confidence interval) – довірчий інтервал;
4. Se (Sensitivity) – чутливість;
5. Sp (Specificity) – специфічність;
6. Optimal cut-off point – оптимальна точка відсікання.

За даними нашого дослідження для СРП яку можна використовувати у якості критичного рівня показника для діагностики гіперкоагуляційних порушень скла $>4,62$ мг/л. Рівень СРП у хворих на ХОЗЛ вище даного значення вказує на наявність гіперкоагуляції.

Отже, вагоме значення у стабілізації порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ має застосування базисної терапії та прихильність пацієнтів до лікування. У хворих на ХОЗЛ порушення гемостазу (здебільшого – у бік гіперкоагуляції) відбуваються на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з легким перебігом хвороби, які отримують терапію, що відповідає тяжкості перебігу хвороби, та у хворих з тяжким перебігом, що не отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, зустрічаються частіше порівняно з хворими на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби, що отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, у яких частіше зустрічаються гіпоагрегаційні порушення на рівні незворотної фази агрегаційного каскаду.

Високий ризик розвитку фатальних для життя ускладнень обумовлює необхідність як індивідуального підбору базисної терапії хворим на ХОЗЛ з урахування рівнів гемостазіологічних показників, так і пошук нових способів ранньої діагностики цих порушень.

Одним із способів діагностики порушень судинно-тромбоцитарного гемостазу може бути метод визначення ІАТ, який дозволяє отримати інформацію про порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів вже на ранніх етапах формування ХОЗЛ та не вимагає вартісного обладнання, реагентів і спеціальної кваліфікації медичного персоналу. Отже, визначення ІАТ у хворих на ХОЗЛ можна використовувати для діагностики та прогнозування як гіпер-, так і гіпоагрегаційних порушень судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу

Встановлено, що порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу з високим ступенем ймовірності можна діагностувати шляхом

використанням запропонованих рівнянь регресії. Висока чутливість представлених рівнянь на основі прогностичних функцій може забезпечити використання їх у практичній медицині. Крім того, зазначені прогностичні функції можуть бути використані і при скринінговому аналізі лабораторних показників крові хворих на ХОЗЛ без клінічних ознак порушень на рівні цієї ланки з метою раннього визначення ризику розвитку фатальних наслідків дисбалансу гемостазу.

Дестабілізація коагуляційної ланки гемостазу відбувається на рівні як зовнішнього, так і внутрішнього шляху згортання крові, при цьому переважно у бік гіперкоагуляції. Порушення на рівні зовнішнього шляху коагуляційної ланки гемостазу виникають вже на ранніх етапах формування ХОЗЛ та не залежать від тяжкості перебігу хвороби. Медикаментозна терапія, що відповідає тяжкості ХОЗЛ, у хворих з тяжким перебігом хвороби здатна, певною мірою, стабілізувати показники гемостазу на рівні зовнішнього шляху згортання крові. Розвиток порушень на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду не пов'язаний ані з тяжкістю хвороби, ані з отримуваною медикаментозною терапією. Встановлено, що для діагностики гіперкоагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ можна використовувати визначення рівня СПР можна використовувати

Визначена відсутність адекватної реакції антизгортальної системи крові на вищезазначені порушення. У хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом, за умов прийому відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії, реакція на гіперкоагуляційні порушення є більш адекватною, не дивлячись на те, що рівень показника антикоагуляційної системи знижується.

Індивідуальний аналіз показав, що не у всіх хворих на ХОЗЛ відбуваються зміни гемостазіологічних показників у бік гіперагрегації та/або гіперкоагуляції. Це вказує на необхідність індивідуального підходу до визначення й встановлення дисбалансу у системі гемостазу з метою подальшого моніторингу змін показників і своєчасного прийняття рішення щодо необхідності їх корекції.

Встановлено, що виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ, ймовірно, може сприяти розвитку порушень у бік гіперкоагуляції на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Останнє обумовлює необхідність подальшого вивчення залежності порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ від виразності запалення.

Оскільки порушення гемостазу у бік гіперагрегації та гіперкоагуляції підвищують ризик виникнення фатальних станів, що становлять загрозу для життя хворого (тромбози, тромбоемболії), актуальним залишається розробка алгоритмів їх діагностики та корекції, включаючи й препарати, дія яких направлена на зменшення виразності запальної реакції.

Матеріали розділу викладені у наступних виданнях:

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.

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.

3. Перцева, Т. О. 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.

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.

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.

6. Яковлева, В. Г. Особливості адгезійної активності тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // *Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р.* – Дніпропетровськ, 2015. – С. 82–83.

7. Яковлева, В. Г. Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // *Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р.* – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99.

8. 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.

9. 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.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ДВОКОМПОНЕНТНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ПОКАЗНИКИ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ

Як було вказано вище, серед хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу, які увійшли до підгрупи 2, були як ті, що отримували медикаментозну терапію згідно із стадією хвороби, так і ті, що не відрізнялись хорошим комплаєнсом, не завжди розуміли необхідність регулярного прийому лікарських засобів, у тому числі й ІГКС, а іноді не могли придбати ліки у зв'язку з тяжким матеріальним станом. Саме тому, обстеживши усіх пацієнтів на візиті включення до дисертаційної роботи та провівши забір біологічних зразків крові для дослідження показників гемостазу, тим, хто не приймав відповідну тяжкості хвороби терапію (підгрупа 2Б), була проведена корекція з призначенням ліків згідно з національними стандартами (див. розділ 2). Ті ж пацієнти, які через два місяці виявились комплаєнтними та продемонстрували високу прихильність до терапії (вони склали підгрупу 2Б_{компл}), були обстежені на цьому етапі додатково. Результати обстеження хворих, які спочатку були некомплаєнтними (на візиті 1), а через два місяці продемонстрували високу комплаєнтність (на візиті 2), наведені у цьому розділі.

Аналіз отриманих результатів показав, що виразність клінічних симптомів у хворих підгрупи 2Б в цілому та підгрупи 2Б_{компл} зокрема на візиті включення до дисертаційного дослідження (візит 1) була аналогічною ($p > 0,05$). Таким чином, підгрупа 2Б_{компл} на цьому етапі була репрезентативною за клінічними показниками.

На візиті 1 усі хворі підгрупи 2Б_{компл} мали велику кількість симптомів (> 10 балів за ТОХ). Через два місяці (візит 2) на тлі прийому відповідної тяжкості хвороби двокомпонентної терапії було виявлено покращення як

повсякденної активності й загального самопочуття хворих (за результатами ТОХ), так і окремих клінічних проявів хвороби порівняно з вихідними даними (табл. 4.1). Втім, якщо виразність задишки практично не змінилась порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$), то виразність кашлю та кількість мокротиння стали достовірно нижчими ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1

Рівні клінічних показників у хворих на ХОЗЛ на етапах лікування

Підгрупа обстежених	Показники ($M \pm m$)			
	ТОХ (бали)	МДР (бали)	кашель (бали)	мокротиння (бали)
2Б _{компл} (n = 17):				
- на візиті 1	17,12 ± 1,69	2,18 ± 0,18	1,17 ± 0,15	1,41 ± 0,21
- на візиті 2	14,24 ± 1,47	1,58 ± 0,12	0,82 ± 0,10	0,53 ± 0,12
p	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2.

Щодо вентиляційних порушень, то рівні ОФВ₁ і ФЖЄЛ у хворих підгрупи 2Б й підгрупи 2Б_{компл} на візиті 1 суттєво не відрізнялись.

На візиті 2 у підгрупі 2Б_{компл} було виявлено суттєве підвищення рівнів ОФВ₁, ФЖЄЛ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ порівняно з показниками на візиті 1 ($p < 0,05$) (табл. 4.2).

Аналогічну динаміку змін мав і рівень показника SpO₂, який у хворих підгрупи 2Б_{компл} на візиті 2 (95,0 [95,0–96,0] %) став достовірно вищим порівняно з показником на візиті 1 (94,0 [94,0–95,0] %) ($p < 0,05$).

Рівні показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу у хворих підгрупи 2Б та підгрупи 2Б_{компл} суттєво не відрізнялись

($p > 0,05$). Таким чином, підгрупа 2Б_{компл} була репрезентативною і за основними показниками гемостазу.

Таблиця 4.2

**Показники вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ
на етапах лікування**

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ОФВ ₁ (% належн.)	ФЖЄЛ (% належн.)	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ
Підгрупа 2Б _{компл} (n=17):			
- на візиті 1	38,8 [32,3–44,4]	84,6 [75,6–95,0]	0,36 [0,33–0,38]
- на візиті 2	42,3 [36,8–47,1]	88,6 [82,3–94,4]	0,38[0,35–0,45]
p	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ > 0,05

Примітки :

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2.

Рівень тромбоцитів у периферійній крові хворих підгрупи 2Б_{компл} як на візиті 1, так і на візиті 2 (276,0 [245,0–285,0] та 240,0 [210,0–275,0] x 10⁹/л відповідно) не відрізнявся від рівня показника контрольної групи ($p < 0,05$). Суттєвих змін рівня тромбоцитів у периферійній крові хворих підгрупи 2Б_{компл} на етапах спостереження також виявлено не було.

Щодо показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, то рівень ІАТ у хворих підгрупи 2Б_{компл} на візиті 1 (38,0 [35,0–44,0]%) був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи ($p < 0,05$). Проте, через два місяці лікування із застосуванням двокомпонентної терапії (на візиті 2) рівень показника суттєво знизився порівняно з вихідними даними (32,0 [24,0–44,0] %) ($p < 0,05$) та був ідентичним його рівню у контрольній групі ($p > 0,05$) (рис. 4.1). Такі зміни рівня ІАТ свідчать про позитивний вплив двокомпонентної терапії на адгезійну активність тромбоцитів.

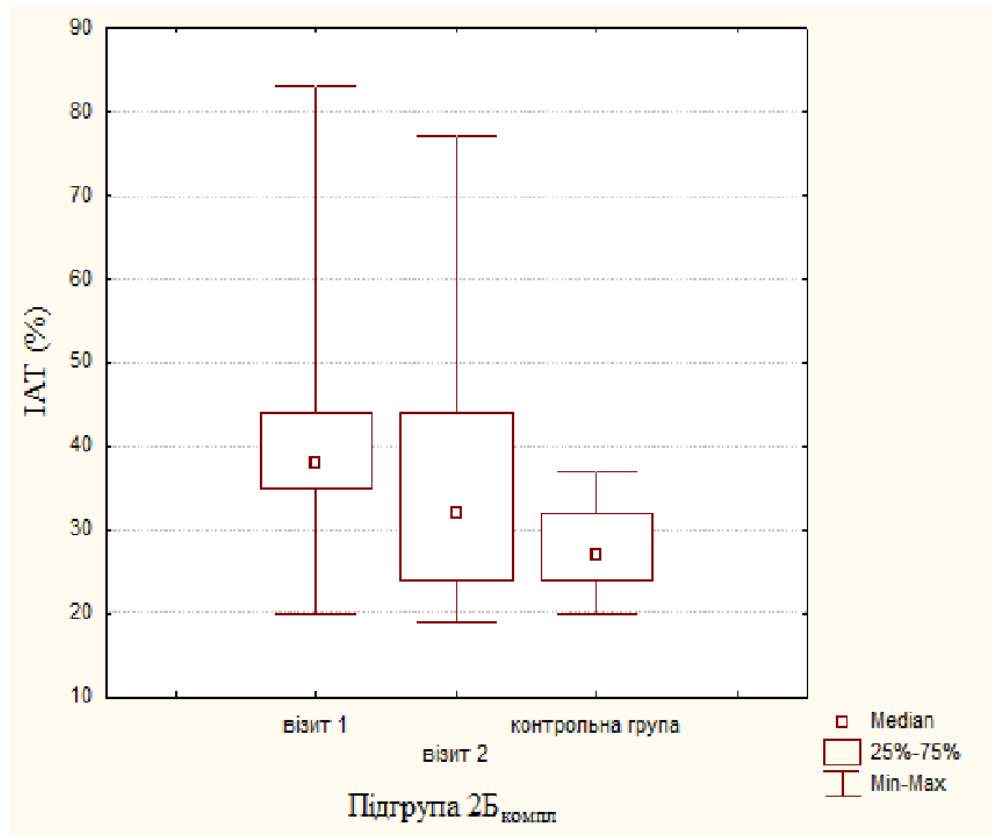


Рис. 4.1. Рівні ІАТ (%) у хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу на етапах лікування

Отже, спираючись на динаміку рівня ІАТ після корекції базисної терапії ХОЗЛ вже через 2 місяці можна оцінити її ефективність стосовно порушень гемостазу у пацієнта. Тому визначення рівня ІАТ можна використовувати не лише у якості маркера для ранньої діагностики порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ, а і у якості найбільш чутливого показника для моніторингу цих порушень на етапах спостереження хворих.

Не було виявлено порушення показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих підгрупи 2Б_{компл} до корекції терапії на візиті 1 (табл. 4.3). Так, рівні ступеня, часу та швидкості АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ підгрупи 2Б_{компл} на візиті 1 суттєво не відрізнялись від відповідних рівнів показників у обстежених контрольної групи. Через два місяці після призначення лікування із застосуванням двокомпонентної терапії (на візиті 2) рівень показника ступеня агрегації тромбоцитів не змінився порівняно з вихідними даними (на візиті 1)

($p > 0,05$) та суттєво не відрізнявся від рівня показника у контрольній групі ($p > 0,05$). Проте час та швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів на візиті 2 були суттєво нижчими за рівні показників в групі контролю. При цьому було визначено достовірне зниження часу агрегації ($p < 0,05$) та тенденція до зниження швидкості агрегації тромбоцитів ($p = 0,08$) порівняно з даними на візиті 1.

Таблиця 4.3

Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ

Група та підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):			
- на візиті 1	59,7 [49,6–79,3]	573,0 [538,0–594,0]	37,8 [27,0–48,6]
- на візиті 2	63,4 [50,2–71,9]	466,0 [407,0–503,0]	27,6 [15,0–34,6]
Контрольна група (n = 25)	64,4 [54,3–70,0]	523,0 [463,0–583,0]	37,6 [26,2–49,8]
p	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Щодо показників колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ підгрупи 2Б_{компл}, то рівні показників ступеня, часу й швидкості до корекції терапії на візиті 1 також суттєво не відрізнялись від відповідних показників у обстежених контрольної групи (табл. 4.4). Через два місяці

лікування (на візиті 2) рівні ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів не змінилися порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$) та суттєво не відрізнялись від рівнів відповідних показників контрольної групи ($p > 0,05$). Проте, час агрегації тромбоцитів був суттєво нижчим порівняно як з вихідними даними на візиті 1 ($p < 0,05$), так і з рівнем показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Показники колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ

Група та підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь (%)	час (с)	швидкість (%/хв)
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):			
- на візиті 1	61,7 [35,2–88,2]	553,0 [478,0–589,0]	42,8 [27,0–61,6]
- на візиті 2	59,6 [47,1–69,5]	375,0 [215,0–464,0]	38,6 [33,6–46,4]
Контрольна група (n = 25)	66,8 [57,3–68,1]	481,0 [419,0–540,0]	46,4 [36,6–57,2]
p	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Зниження часу агрегації тромбоцитів нижче рівня показника у обстежених контрольної групи можна пояснити реакцією судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу на вплив двокомпонентної терапії. Такі зміни показника часу агрегації тромбоцитів суттєво не впливають на

загальну агрегаційну активність кров'яних пластинок, що підтверджує й індивідуальний комплексний аналіз агрегатограм.

Так, у хворих підгрупи 2Б_{компл} на візиті 1 при комплексній оцінці агрегаційної активності тромбоцитів, індукованої АДФ (табл. 4.5) та колагеном (табл. 4.6), було визначено нормальну агрегаційну активність у половини хворих при індукції АДФ та у третини хворих при індукції колагеном, зниження агрегаційної активності – у чверті хворих з обома індукторами, а підвищення агрегаційної активності – у чверті хворих при індукції АДФ та майже у половини хворих при індукції колагеном.

Таблиця 4.5

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при АДФ-індукованій агрегометрії

Група та підгрупа обстежених	Характер порушень					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):						
- на візиті 1	2	$11,8 \pm 7,8$	8	$47,0 \pm 12,1$	7	$41,2 \pm 11,9$
- на візиті 2	4	$23,5 \pm 10,3$	11	$64,7 \pm 11,6$	2	$11,8 \pm 7,8$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2;
3. к – контрольна група.

На візиті 2 при комплексній оцінці агрегаційної активності тромбоцитів з обома індукторами було визначено нормальну агрегаційну активність

тромбоцитів у більш як половини хворих, зниження агрегаційної активності – у 5% хворих, а підвищення – у чверті осіб.

Отже, підгрупа 2Б_{компл} за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною агрегаційною активністю тромбоцитів при АДФ- та колаген-індукованій агрегації за критерієм χ^2 на візитах 1 та 2 достовірно відрізнялась від групи контролю.

Таблиця 4.6

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при колаген-індукованій агрегометрії

Група та підгрупа обстежених	Характер порушень					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):						
- на візиті 1	3	17,7 ± 9,3	6	35,3 ± 11,6	8	47,0 ± 12,1
- на візиті 2	4	23,5 ± 10,3	9	53,0 ± 12,1	4	23,5 ± 10,3
Контрольна група (n = 25)	0	0,0 ± 0,0	25	100,0 ± 0,0	0	0,0 ± 0,0

Примітка. Позначки аналогічні позначкам табл. 4.3.

Таким чином, двомісячний курс двокомпонентної базисної терапії ХОЗЛ не вплинув на рівні показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у цієї групи пацієнтів.

Рівні показників протромбінового комплексу (ПІ, ПВ, МНВ) у хворих підгрупи 2Б_{компл} на візиті 1 суттєво відрізнялись від рівнів показників контрольної групи та вказували на порушення коагуляційної ланки гемостазу в бік гіперкоагуляції (табл. 4.7).

**Рівні показників зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу
у хворих на ХОЗЛ**

Група та підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):			
- на візиті 1	111,0 [109,0–115,0]	0,90 [0,86–0,92]	0,88 [0,84–0,90]
- на візиті 2	102,0 [100,0–110,0]	0,98 [0,90–1,00]	0,97 [0,88–1,00]
Контрольна група (n = 25)	97,0 [23,4–28,2]	1,03 [1,0–1,05]	1,04 [1,0–1,06]
p	p _{1-к} < 0,05 p _{2-к} < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05	p _{1-к} < 0,05 p _{2-к} < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05	p _{1-к} < 0,05 p _{2-к} < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Хоча при аналізі стану коагуляційної ланки гемостазу у хворих підгрупи 2Б_{компл} і через 2 місяці після корекції терапії (на візиті 2) рівні ПІ, ПВ та МНВ відрізнялись від рівнів показників контрольної групи у бік гіперкоагуляції, було визначено, що при лікуванні із застосуванням двокомпонентної терапії рівень ПІ достовірно знизився, а рівні ПВ та МНВ – підвищилися. Останнє свідчить про позитивний вплив двокомпонентної терапії на рівні показників зовнішнього шляху коагуляційного каскаду.

Щодо показника АЧТЧ, то у хворих підгрупи 2Б_{компл} його рівень був суттєво нижчим за рівень показника у контрольній групі (p < 0,05) (табл. 4.8). Рівень АЧТЧ у хворих підгрупи 2Б_{компл} через два місяці лікування із застосуванням двокомпонентної терапії суттєво не змінився порівняно з

вихідними даними ($p > 0,05$) та був суттєво нижчим за рівень показника контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про порушення коагуляційного гемостазу у бік гіперкоагуляції та про відсутність впливу призначеної терапії на ці порушення (див. табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Рівні показників внутрішнього та спільного шляхів
коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ**

Група та підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	АЧТЧ (с)	ТЧ (с)	ФГ (г/л)
Підгрупа 2Б _{компл} (n = 17):			
- на візиті 1	22,3 [19,6–23,5]	16,0 [15,3–16,6]	3,5 [3,3–4,0]
- на візиті 2	22,3 [21,2–23,4]	16,5 [16,1–17,1]	3,7 [2,8–4,4]
Контрольна група (n = 25)	26,4 [23,4–28,2]	16,5 [15,7–17,6]	3,1 [2,6–3,5]
p	$p_{1-к} < 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$
	$p_{2-к} < 0,05$	$p_{2-к} > 0,05$	$p_{2-к} > 0,05$
	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 1;
2. 2 – підгрупа 2Б_{компл} на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Щодо прокоагуляційних показників гемостазу, то рівні ТЧ і ФГ у підгрупі 2Б_{компл} як на візиті 1, так і на візиті 2 суттєво не відрізнялись від рівнів показників контрольної групи. Рівні показників у підгрупі 2Б_{компл} на візитах 1 та 2 також були ідентичними (див. табл. 4.8). Отже, призначена терапія не мала суттєвого впливу на рівні двох останніх показників.

Слід зазначити, що рівень АТ III у підгрупі 2Б_{компл} як до, так і після корекції терапії (на візиті 2) (90,0 [80,0–103,0] та 88,0 [86,0–100,0] % відповідно) був суттєво нижчим за рівень показника контрольної групи, що

вказує на пригнічення фібринолітичної системи крові у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ. При цьому вказані зміни виникають на тлі гіперкоагуляційних порушень гемостазу, що відображається і в інших літературних джерелах [185, 206, 235]. При цьому рівні АТ III у хворих підгрупи 2Б_{компл} на візитах 1 та 2 суттєво не відрізнялись. Отже, двомісячний курс із застосуванням двокомпонентної терапії суттєво не вплинув на рівень показника.

Щодо рівня СРП, то у хворих підгрупи 2Б та підгрупи 2Б_{компл} він суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Отже, підгрупа 2Б_{компл} була репрезентативною за ступенем виразності системного запалення.

Рівень СРП на візиті 1 у хворих підгрупи 2Б_{компл} (6,04 [5,53–9,10] мг/л) був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи. Хоча рівень СРП у хворих підгрупи 2Б_{компл} і на візиті 2 був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи (5,10 [4,61–6,67] мг/л відповідно) ($p < 0,05$), вже після двох місяців лікування із застосуванням двокомпонентної терапії його рівень достовірно знизився порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) та наблизився до рівня СРП у обстежених контрольної групи (рис. 4.4.).

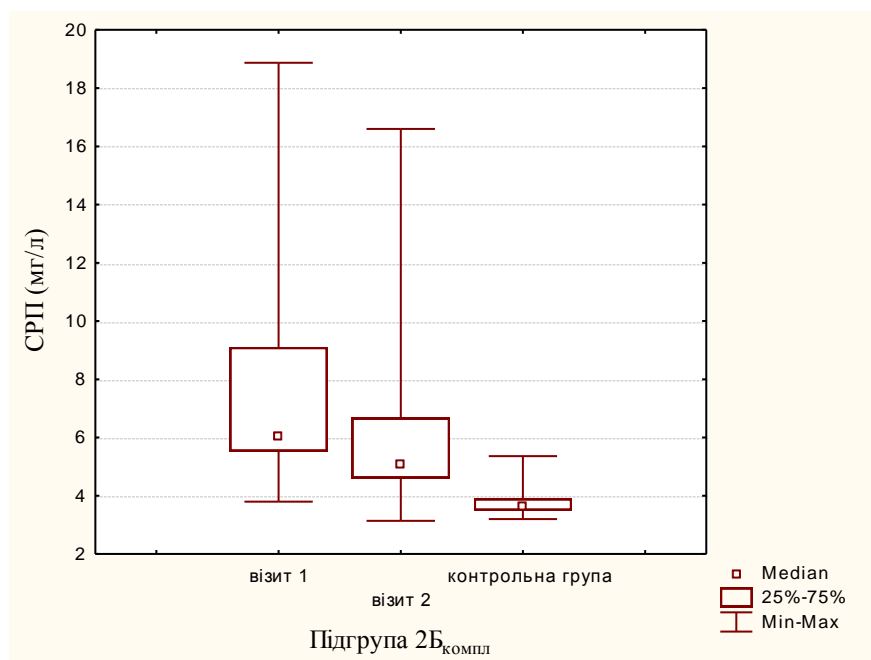


Рис. 4.4. Рівень СРП (мг/л) у хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу на етапах лікування

Отримані результати на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу показали, що невідповідне тяжкості хвороби лікування, зокрема надто низькі дози протизапальних ліків (ІГКС) або повна їх відсутність, може призводити не лише до дестабілізації процесів локального і системного запалення, а й до погіршення стану судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу.

Отримані нами дані свідчать про те, що прийом відповідної тяжкості хвороби двокомпонентної базисної терапії хворими на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби сприяє зменшенню виразності системної запальної реакції, а останнє, найбільш ймовірно, може призводити до нормалізації показників і коагуляційної ланки гемостазу. Пошук нових шляхів корекції порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ, у тому числі із використанням препаратів базисної терапії, особливо при тяжкому перебігу хвороби та виразній клінічній симптоматиці, є перспективним напрямом наукових досліджень у подальшому.

Матеріали розділу викладені у наступних фахових виданнях:

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.

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.

3. Яковлева, В. Г. Особливості адгезійної активності тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 82–83.

4. Яковлева, В. Г. Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

РОЗДІЛ 5

СТАН СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОЇ ТА КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Клінічний перебіг ХОЗЛ характеризується періодичним загостренням патологічного процесу інфекційного характеру, під час якого у хворих може не тільки посилюватись кашель, з'являться гнійне або слизово-гнійне мокротиння, але й посилюватись задишка. У багатьох пацієнтів саме задишка є клінічним симптомом, який характеризує дестабілізацію стану й потребує негайного медикаментозного втручання. При цьому перед фахівцем часто постає питання стосовно того, чи дестабілізація стану є проявом саме загострення ХОЗЛ; чи симптоматика пов'язана з кардіальними ускладненнями, які у літніх осіб, якими здебільшого є хворі на ХОЗЛ, зустрічається досить часто; чи, можливо, підсилення задишки є проявом гемостазіологічних порушень.

У зв'язку з вищезазначеним нами було проведено визначення рівнів показників гемостазу у хворих на ХОЗЛ за умов виникнення у них інфекційного загострення патологічного процесу.

5.1. Особливості стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при інфекційному загостренні ХОЗЛ

У фазу інфекційного загострення ХОЗЛ (на візиті 1) обстежені хворі підгрупи ІЗ скаржились на суттєве посилення виразності кашлю, задишки, збільшення кількості виділеного мокротиння, яке набувало гнійного або слизово-гнійного характеру. Більшість пацієнтів підгрупи (14 (93,3 %) хворих) мали велику кількість симптомів (> 10 балів за ТОХ), при цьому лише у 1 (6,7 %) хворого була визначена мала кількість симптомів (< 10 балів за ТОХ).

Через місяць після завершення курсу терапії стосовно загострення ХОЗЛ (на візиті 2) було виявлено достовірне покращення як повсякденної активності і загального самопочуття за результатами ТОХ, так і окремих клінічних проявів хвороби порівняно з виразністю симптомів на початку загострення (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Рівні клінічних показників у хворих на ХОЗЛ на етапах лікування

Підгрупа обстежених	Показники (М ± m)			
	ТОХ (бали)	МДР (бали)	кашель (бали)	мокротиння (бали)
Підгрупа ІЗ (n = 15):				
- на візиті 1	19,60 ± 2,17	2,13 ± 0,24	2,20 ± 0,27	1,87 ± 0,29
- на візиті 2	13,87 ± 1,67	1,40 ± 0,16	1,13 ± 0,09	0,80 ± 0,11
p	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2.

Щодо рівнів показників вентиляційної функції легень, у 9 (60,0 %) хворих підгрупи ІЗ на візиті 1 був зареєстрований тяжкий ступінь бронхіальної обструкції (ОФВ₁ < 50% належн.), через місяць (на візиті 2) – у 7 обстежених (46,7 %). Індивідуальний аналіз показав, що у 8 (53,3 %) хворих рівень ОФВ₁ дещо підвищився порівняно з рівнем показника на візиті 1. У решти 7 (46,7 %) осіб навпроти відмічалась тенденція до зниження рівня ОФВ₁ через місяць після завершення курсу лікування загострення ХОЗЛ (на візиті 2). Такі зміни рівня ОВФ₁ можна пояснити тим, що перенесення інфекційного загострення ХОЗЛ часто призводить до поглиблення тяжкості перебігу хвороби та ступеня вентиляційних порушень [35]. При цьому було

виявлено суттєве підвищення рівня ФЖЄЛ порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Показники вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ
до та після інфекційного загострення**

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ОФВ ₁ (% належн.)	ФЖЄЛ (% належн.)	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ
Підгрупа ІЗ (n = 15):			
- на візиті 1	43,8 [32,1–66,2]	88,0 [76,3–85,8]	0,49 [0,36–0,59]
- на візиті 2	52,1 [35,1–77,8]	95,6 [83,0–105,7]	0,56 [0,36–0,64]
p	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2.

Позитивну динаміку мав і рівень SpO₂, який у хворих підгрупи ІЗ на візиті 2 (95,8±0,4 %) був суттєво вищим порівняно з вихідними даними на візиті 1 (94,1±0,7 %) ($p < 0,05$).

Рівні тромбоцитів у периферійній крові хворих підгрупи ІЗ як на візиті 1 (255,0 [202,0–295,0] x 10⁹/л), так і через місяць після завершення лікування (на візиті 2) (230,0 [205,0–305,0] x 10⁹/л) суттєво не відрізнялись від рівня показника контрольної групи ($p > 0,05$). Також не було виявлено суттєвих змін рівня показника на візиті 2 порівняно з вихідними даними.

Рівень ІАТ у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ у хворих підгрупи ІЗ був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи (47,0 [44,0–55,0] %) ($p < 0,05$). Через місяць після перенесеного загострення патологічного процесу рівень індексу статистично достовірно знизився (до 41,0 [37,0–50,0] %) ($p < 0,05$), хоча все ще й відрізнявся від рівня

показника контрольної групи ($p < 0,05$), що свідчить про певну стабілізацію порушень агрегаційної активності тромбоцитів через місяць після завершення фази загострення (рис. 5.1).

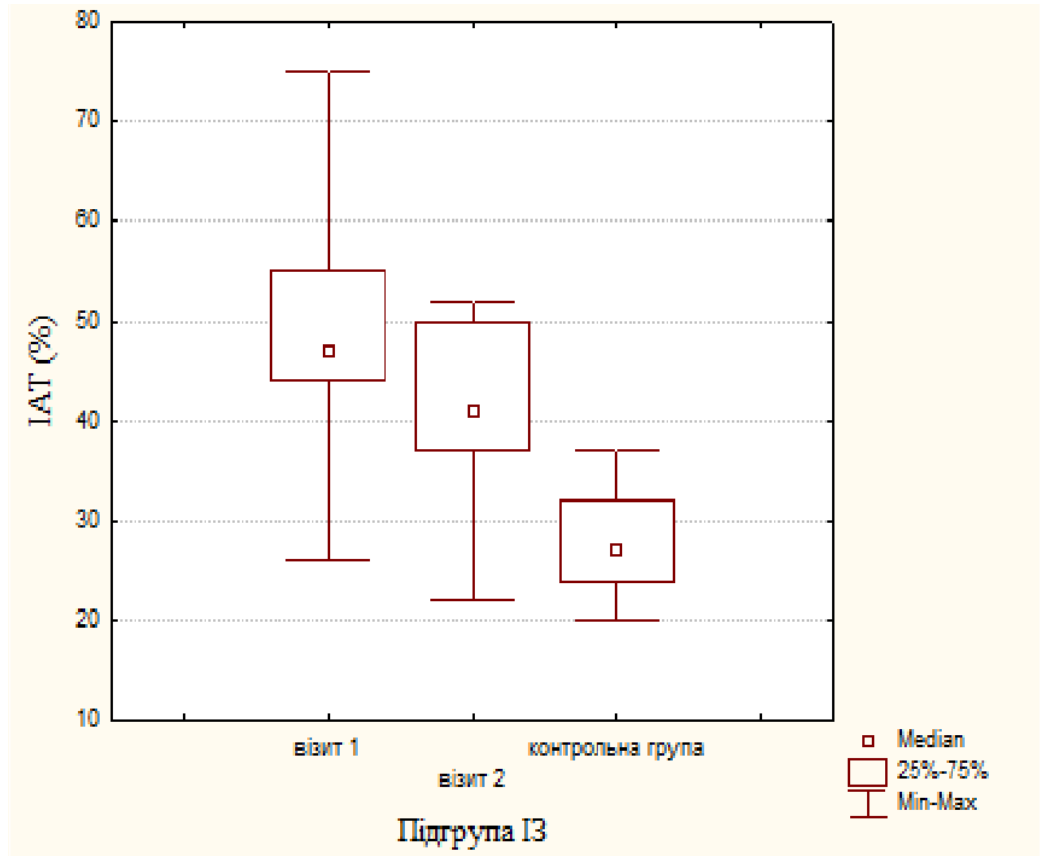


Рис. 5.1. Рівень ІАТ (%) у хворих на ХОЗЛ у різні фази патологічного процесу

Порушення показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих підгрупи ІЗ свідчать про підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у фазу інфекційного загострення хвороби (табл. 5.3).

Так, ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих підгрупи ІЗ на візиті 1 був суттєво вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи. Через місяць після завершення лікування цей показник мав тенденцію до зниження, хоча все ще й не досягав статистично діагностичної різниці з показником на початку загострення. Час та швидкість

АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ підгрупи ІЗ як у фазу інфекційного загострення патологічного процесу (на візиті 1), так і через місяць після завершення курсу лікування (на візиті 2) не відрізнялись ані від рівнів показників контрольної групи, ані між собою (див. табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ до та після інфекційного загострення

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь агрегації (%)	час агрегації (с)	швидкість агрегації (%/хв)
Підгрупа ІЗ (n = 15):			
- на візиті 1	81,7 [49,5–88,6]	546,0 [433,0–579,0]	34,8 [14,2–57,7]
- на візиті 2	66,6 [56,5–80,6]	506,0 [443,0–585,0]	37,8 [12,4–47,4]
Контрольна група (n = 25)	64,4 [54,3–70,0]	523,0 [463,0–583,0]	37,6 [26,2–49,8]
p	$p_{1-k} < 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-k} > 0,05$ $p_{2-k} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Щодо показників колаген-індукованої агрегації тромбоцитів, у хворих на ХОЗЛ підгрупи ІЗ рівні ступеня, часу та швидкості агрегації як у фазу інфекційного загострення патологічного процесу (на візиті 1), так і через місяць після завершення курсу лікування (на візиті 2) суттєво не відрізнялись

ані від відповідних рівнів показників контрольної групи, ані між собою (табл. 5.4).

Про певні зміни агрегаційної активності тромбоцитів під час інфекційного загострення патологічного процесу свідчать і дані індивідуального комплексного аналізу агрегатограм.

Таблиця 5.4

Показники колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ до та після інфекційного загострення

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ступінь агрегації (%)	час агрегації (с)	швидкість агрегації (%/хв)
Підгрупа ІЗ (n =15):	73,5 [55,3–95,1]	537,0 [424,0–570,0]	45,2 [30,0–67,4]
- на візиті 1	66,5 [59,4–83,4]	419,0 [327,0–552,0]	51,4 [29,6–56,2]
- на візиті 2			
Контрольна група (n = 25)	66,8 [57,3–68,1]	481,0 [419,0–540,0]	46,4 [36,6–57,2]
p	$p_{1-к} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$
	$p_{2-к} > 0,05$	$p_{2-к} > 0,05$	$p_{2-к} > 0,05$
	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Було визначено, що на візиті 1 нормальна агрегаційна АДФ-індукована активність тромбоцитів була у чверті хворих, зниження її (гіпоагрегація) – менш ніж у 15 % осіб, підвищення (гіперагрегація) – у переважної більшості осіб (табл. 5.5). Нормальна агрегаційна колаген-індукована активність

тромбоцитів була майже у половини хворих, підвищення її (гіперагрегація) – у такої ж кількості осіб, зниження (гіпоагрегація) – лише у однієї особи (табл. 5.6). На візиті 2 при агрегації, індукованій АДФ, було визначено нормальну активність тромбоцитів більш ніж у половини хворих, зниження (гіпоагрегація) – менш ніж у 10 % хворих, підвищення (гіперагрегація) – лише у третини осіб (див. табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при АДФ-індукованій агрегометрії до та після інфекційного загострення

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Підгрупа ІЗ (n = 15):						
- на візиті 1	2	$13,3 \pm 8,8$	4	$26,7 \pm 11,4$	9	$60,0 \pm 12,7$
- на візиті 2	1	$6,7 \pm 6,5$	9	$60,0 \pm 12,7$	5	$33,3 \pm 12,1$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

При колаген-індукованій агрегації також було визначено нормальну агрегаційну активність тромбоцитів більш ніж у половини хворих та її підвищення (гіперагрегація) – лише у третини осіб (див. табл. 5.6).

Отримані результати показали, що підгрупа ІЗ за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною АДФ- і колаген-індукованою агрегаційною активністю тромбоцитів на візиті 1 за критерієм χ^2 достовірно відрізалась від

групи контролю. На візиті 2 підгрупа ІЗ відрізнялась за рівнем показника від групи контролю при індукції агрегації АДФ, але не відрізнялась за рівнем показника при індукції агрегації колагеном.

Таблиця 5.6

Розподіл обстежених за характером агрегаційної активності тромбоцитів при колаген-індукованій агрегометрії до та після інфекційного загострення

Групи та підгрупи обстежених	Характер порушень					
	гіпоагрегація		норма		гіперагрегація	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
Підгрупа ІЗ (n = 15):						
- на візиті 1	1	$6,6 \pm 6,5$	7	$46,7 \pm 12,9$	7	$46,7 \pm 12,9$
- на візиті 2	0	$0,0 \pm 0,0$	10	$66,7 \pm 12,2$	5	$33,3 \pm 12,1$
Контрольна група (n = 25)	0	$0,0 \pm 0,0$	25	$100,0 \pm 0,0$	0	$0,0 \pm 0,0$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Таким чином, у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ визначались порушення на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, переважно у бік гіперкоагуляції. Через місяць після завершення інфекційного загострення спостерігалась лише часткова стабілізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Останнє може сприяти розтирку тромботичних ускладнень у подальшому і, як наслідок, погіршення як клінічного перебігу хвороби, так і підвищенню смертності внаслідок тромбоемболій. Отримані дані обґрунтовують необхідність проведення більш

ретельного спостереження за хворими з найбільш значущими індивідуальними змінами коагуляційних показників.

5.2. Особливості стану коагуляційної ланки гемостазу при інфекційному загостренні ХОЗЛ

Рівні показників протромбінового комплексу (ПІ, ПВ, МНВ) і при інфекційному загостренні ХОЗЛ (на візиті 1), і через місяць після завершення лікування (на візиті 2) суттєво не відрізнялись ($p > 0,05$) та достовірно свідчили про порушення коагуляційного каскаду в бік гіперкоагуляції порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Рівні показників зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ до та після інфекційного загострення

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Підгрупа ІЗ (n = 15):			
- на візиті 1	103,0 [90,0–113,0]	0,97 [0,88–1,12]	0,96 [0,85–1,15]
- на візиті 2	107,0 [92,0–109,0]	0,96 [0,92–1,09]	0,95 [0,90–1,10]
Контрольна група (n = 25)	97,0 [23,4–28,2]	1,03 [1,0–1,05]	1,04 [1,0–1,06]
p	$p_{1-к} < 0,05$	$p_{1-к} < 0,05$	$p_{1-к} < 0,05$
	$p_{2-к} < 0,05$	$p_{2-к} < 0,05$	$p_{2-к} < 0,05$
	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Рівень АЧТЧ у фазу інфекційного загострення (на візиті 1) був суттєво нижчим за рівень показника контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 5.8). Через місяць (на візиті 2) рівень його суттєво не змінився ($p > 0,05$) та був нижчим за рівень показника контрольної групи.

Щодо прокоагуляційних (ТЧ, ФГ) показників гемостазу, то рівень ТЧ у хворих підгрупи ІЗ на візиті 1 суттєво не відрізнявся від рівня показника контрольної групи ($p > 0,05$). На візиті 2 він також був ідентичним рівню ТЧ контрольної групи, не змінившись порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$) (див. табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Рівні показників коагуляційного гемостазу у хворих на ХОЗЛ
до та після інфекційного загострення**

Підгрупа обстежених	Показники (Med [25–75 %])		
	АЧТЧ (с)	ТЧ (с)	ФГ (г/л)
Підгрупа ІЗ (n = 15):			
➤ на візиті 1	23,0 [18,7–27,5]	15,4 [15,1–17,5]	4,4 [3,1–6,0]
➤ на візиті 2	22,4 [19,6–25,1]	16,1 [15,5–16,7]	2,8 [2,2–4,4]
Контрольна група (n = 19)	26,4 [23,4– 28,2]	16,5 [15,7–17,6]	3,1 [2,6–3,5]
p	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} < 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-к} > 0,05$ $p_{2-к} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{1-к} < 0,05$ $p_{2-к} > 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

Примітки:

1. 1 – підгрупа ІЗ на візиті 1;
2. 2 – підгрупа ІЗ на візиті 2;
3. к – контрольна група.

Рівень ФГ у хворих підгрупи ІЗ на візиті 1 був суттєво вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи ($p < 0,05$), тоді як на візиті 2

суттєво не відрізнявся від рівня показника контролю та був суттєво нижчим за рівень показника на візиті 1 ($p < 0,05$) (див. табл. 5.8).

Ці дані свідчать про зниження інтенсивності системної запальної реакції після завершення інфекційного загострення, що може сприяти і нормалізації показників гемостазу через ослаблення стимуляції формених елементів згортальної системи крові прозапальними медіаторами та цитокінами.

Слід зазначити, що рівень АТ III у хворих підгрупи ІЗ як на візиті 1 (87,0 [83,0–102,0] %), так і на візиті 2 (90,0 [85,0–102,0] %) був суттєво нижчим за рівень показника у обстежених контрольної групи. При цьому рівні показника і у фазу інфекційного загострення, і через місяць після завершення курсу лікування суттєво не відрізнялись, що підтверджувало схильність до гіперкоагуляції незалежно від фази патологічного процесу.

Таким чином, у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ визначались порушення і коагуляційної ланки гемостазу, переважно у бік гіперкоагуляції. Після завершення загострення стабілізація рівнів коагуляційних показників не спостерігалась.

5.3. Визначення ролі системного запалення при інфекційному загостренні ХОЗЛ

Рівень СРП у хворих підгрупи ІЗ у фазу інфекційного загострення патологічного процесу (на візиті 1) (16,6 [5,6–40,2] мг/л) був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи. Через місяць після завершення курсу лікування загострення ХОЗЛ (на візиті 2) клінічний стан хворих стабілізувався, втім рівень СРП, хоча й знизився досить суттєво (до 5,4 [4,5–8,5] мг/л) ($p < 0,05$), все ще залишався вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи ($p < 0,05$) (рис. 5.2).

Існує думка, що посилення системної запальної реакції, особливо під час інфекційного загострення ХОЗЛ, що супроводжується підвищення

продукції прозапальних цитокінів та білків, сприяє посиленню адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та призводить до підвищення їх агрегаційних властивостей [186].

Отже, не виключено, що розвиток гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ може бути пов'язаний з посиленням системної запальної реакції, яка відображалась підвищенням рівнів СРП як у фазу інфекційного загострення, так і у стабільну фазу хвороби.

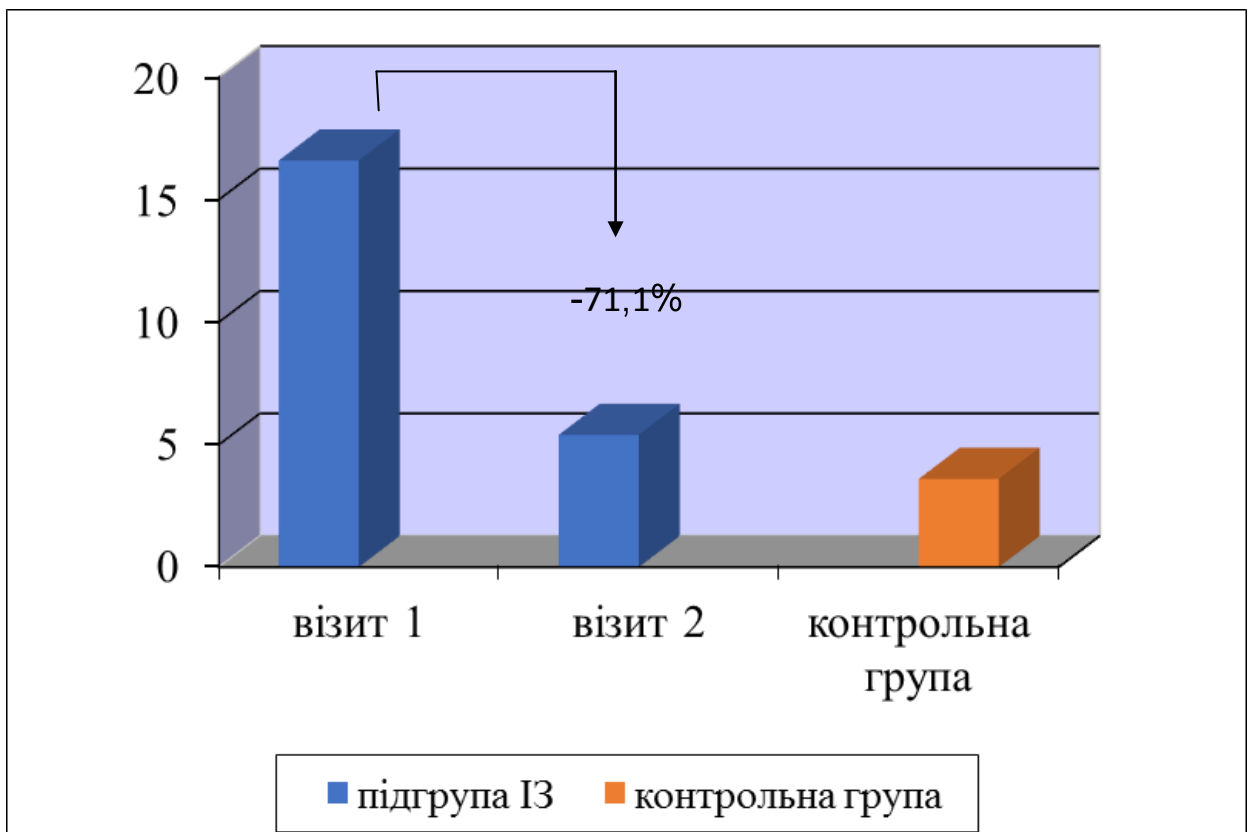


Рис. 5.2. Рівень СРП (мг/л) у хворих на ХОЗЛ у різні фази патологічного процесу

Отже, при інфекційному загостренні ХОЗЛ паралельно зі змінами клінічної симптоматики (посилення задишки, кашлю, підвищення кількості мокротиння) відбуваються зміни й гемостазіологічних показників, здебільшого у бік гіперкоагуляції. Через місяць після завершення медикаментозного лікування відбувається стабілізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, втім достовірно не змінюються показники

коагуляційної ланки, що може свідчити про наявність ризику розвитку ускладнень у подальшому, а відтак потребує клінічного спостереження за хворими з найбільш значущими індивідуальними змінами показників гемостазу задля вчасної превентивної корекції.

Матеріали розділу викладені у наступних виданнях:

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.

2. Перцева, Т. О. 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.

3. Яковлева, В. Г. Особливості адгезійної активності тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 82–83.

4. Яковлева, В. Г. Показники агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / В. Г. Яковлева // Актуальні питання внутрішньої медицини : Тези наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99.

5. 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.

6. 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.

РОЗДІЛ 6

ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Отримані результати дослідження вказують на складність діагностики гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ, а, відповідно, і їх лікування. Важливим залишається питання ранньої (на доклінічному етапі) діагностики та прогнозування порушень гемостазу. Оскільки комплексна діагностика і корекція порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ повинні проходити за участі лікарів інших спеціалізацій (гематолога та/або кардіолога) нераціональним, а часом і неможливим, є повне комплексне обстеження гемостазіологічного профілю у всіх без винятку хворих на ХОЗЛ. Отже, необхідним є розробка алгоритму визначення тієї когорти хворих, що є групою ризику формування гемостазіологічних порушень, а самі хворі першочергово потребують додаткового поглибленого обстеження.

Використання на етапах первинної ланки медичної допомоги, а також пульмонологічними й терапевтичними службами простого, швидкого і економічно необтяжливого методу діагностики та прогнозування порушень гемостазу у таких пацієнтів є раціональним й обґрунтованим.

У ході дисертаційного дослідження найбільш інформативним щодо встановлення гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ виявився показник ІАТ. Однак, велика завантаженість лікарів загальної практики, лікарів-терапевтів і пульмонологів та, часом, негативна реакція деяких хворих на запропоновані додаткові обстеження можуть стати на заваді проведення аналізу усім хворим на ХОЗЛ. Виділення ж тієї категорії хворих на ХОЗЛ, які потребують обов'язкового визначення рівня ІАТ, дозволить підвищити ефективність діагностичного процесу щодо гемостазіологічних порушень.

Проведені нами кореляційний та ROC аналізи надали змогу встановити рівні ключових клініко-функціональних показників хворих на ХОЗЛ, які можуть поєднуватися як із значною виразністю порушень рівнів судинно-тромбоцитарних та коагуляційних гемостазіологічних показників, так і давати комплексне уявлення про стан системи гемостазу. Ключовими показниками для ранньої діагностики порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ були визначені рівні ІАТ та СРП у сироватці крові. При оцінці судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу рівень ІАТ до 28,0 % свідчить про гіпоагрегацію, при рівні показника від 28,0 до 40,9 % – нормаагрегацію, а при рівні 41,0 % і вище – гіперагрегацію тромбоцитів при індукції агрегації за участі АДФ та колагену. 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.

Отримані нами результати показали, що хворі на ХОЗЛ з нетяжким перебігом хвороби і рівнем СРП вищому за 4,62 мг/л потребують додаткового визначення рівнів ІАТ та показників коагулограми, задля виключення наявності у них гемостазіологічних порушень. Хворі на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби, які отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, потребують додаткового визначення рівня ІАТ задля виключення наявності патології на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Хворі на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби, які не отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, потребують обов'язкового визначення рівнів ІАТ, а при рівні СРП вищому за 4,62 мг/л – додаткового визначення показників коагулограми задля виключення наявності у них гемостазіологічних порушень. За необхідності хворі на ХОЗЛ потребують додаткової консультації лікаря кардіолога та/або гематолога, особливо при значних порушеннях у системі гемостазу, які не вдалося корегувати за допомогою корекції базисної терапії ХОЗЛ. При інфекційному загостренні ХОЗЛ усім, без винятку, хворим рекомендоване визначення рівнів ІАТ та показників коагулограми для оцінки стану системи гемостазу; при наявності

гемостазіологічних порушень спостереження у динаміці, а, за необхідності, при сильно виражених змінах у системі гемостазу – ще й залучення до консультації суміжних спеціалістів. Адже погіршення їх стану, зокрема посилення задишки та розвиток порушень у системі гемостазу може бути пов'язане не лише із інфекційним загостренням ХОЗЛ, а й із розвитком ТЕЛА, що вимагає більшої уваги лікаря відносно проведення ретельної диференційної діагностики вказаних станів у цієї групи хворих.

Отже, “групою ризику” формування гемостазіологічних порушень є хворі з високим ризиком щодо несприятливих подій перебігу ХОЗЛ (клінічні групи С та D) та хворі з низьким ризиком щодо несприятливих подій перебігу ХОЗЛ (клінічні групи А та В) у яких показник $ОФВ_1$ знаходяться в межах від 80 до 50 % належн.; хворі на ХОЗЛ з вираженим системним запаленням (рівень СРП $\geq 4,62$ мг/л); хворі з тяжким перебігом ХОЗЛ, які не отримують відповідної тяжкості хвороби базисної терапії, зокрема достатніх доз ІГКС; хворі з інфекційним загостренням ХОЗЛ.

На підставі усіх вищенаведених даних нами був розроблений алгоритм ведення хворих на ХОЗЛ задля діагностики та прогнозування гемостазіологічних порушень (рис. 5.4). Алгоритм включає як першочергове визначення фази патологічного процесу і клінічної групи ХОЗЛ, що регламентовано міжнародними та національними стандартами, так і обов'язкову оцінку відповідності отримуваної терапії тяжкості перебігу хвороби і визначення рівня СРП. Результати цих обстежень дозволять встановити групу хворих, які обов'язково повинні бути направлені на додаткове дослідження показників системи гемостазу, та групу хворих, які на даний момент не потребують проведення даного дослідження.

Запропонований алгоритм є якісно новим підходом до ведення хворих на ХОЗЛ, оскільки його застосування дозволяє виділити категорію пацієнтів з найбільш вірогідними гемостазіологічними порушеннями, які негативно впливають як на клінічний перебіг основного захворювання, так і можуть призвести до загрозливих для життя станів (тромбози, тромбоемболії). Ці

хворі здебільшого потребують негайної спеціалізованої лікарської допомоги. З іншого боку, застосування алгоритму дозволяє виділити категорію хворих з найменш вірогідними порушеннями у системі гемостазу, що вивільняє час лікаря при первинному огляді пацієнта, звільняє пацієнта від не завжди бажаних додаткових лабораторних аналізів та зменшує навантаження на вузькопрофільних спеціалістів.

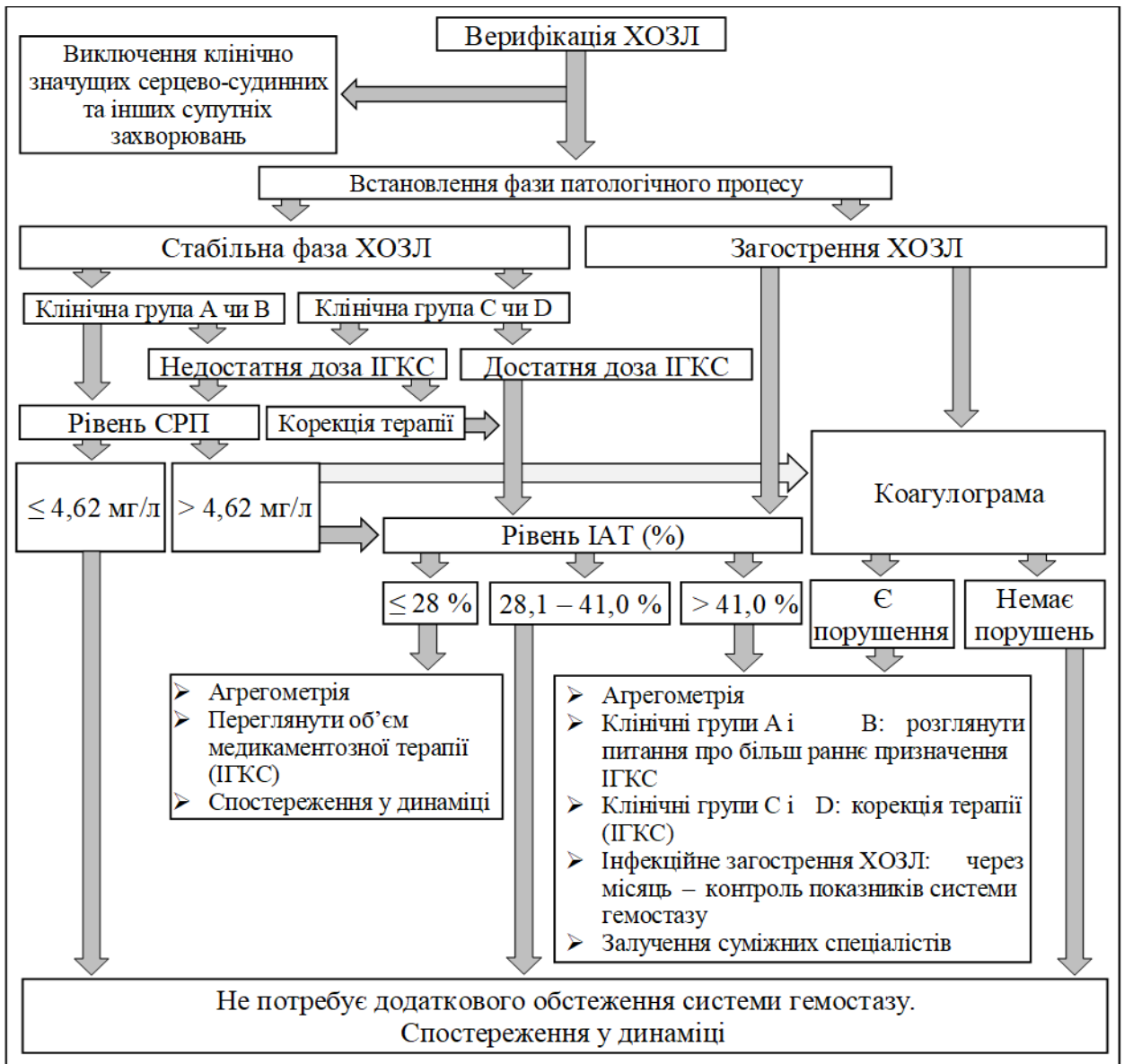


Рис. 5.4. Алгоритм діагностики та прогнозування порушень гемостазу у хворих на ХОЗЛ

Демонстрацією застосування алгоритму ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням гемостазіологічних порушень у загальній клінічній практиці є наступні клінічні приклади.

Клінічний випадок 1. Хворий М., 1955 року народження (59 років), робітник, скаржиться на задишку при помірному фізичному навантаженні, періодично – кашель з виділенням невеликої кількості слизового мокротиння.

Вважає себе хворим протягом 5 років, коли почала з'являтися задишка при значному фізичному навантаженні.

Не курить протягом останніх 5 років, але курих раніше протягом 30 років, індекс «пачка/рік» складає 30.

Діагноз хронічний обструктивний бронхіт був встановлений 2009 року, проте до 2013 року систематичного лікування хворий не отримував. 2013 року йому був встановлений діагноз ХОЗЛ клінічна група В, II ступінь вентиляційних порушень та призначено тіотропіум бромід (18 мкг) – по 1 інгаляційній дозі на добу, а також за потребою – сальбутамол (по 200 мкг на прийом).

Протягом останнього року було зареєстровано одне інфекційне загострення ХОЗЛ, під час якого хворий лікувався амбулаторно, приймаючи антибактеріальну терапію.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР – 20 за 1 хвилину. Над легеньми – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 68 ударів за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

За результатами спірографічного дослідження рівень $ОФВ_1$ до проведення фармакологічної проби – 51,8 % належн., рівень $ФЖЄЛ$ – 82,8 % належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ складає 0,47; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 53,6 % належн., 83,9 % належн. та 0,49 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 2,0 %.

За анкетною ТОХ сума балів склала 15.

За анкетною МДР сума балів склала 2.

Рівень СРП сироватки крові – 6,27 мг/л.

При обстеженні на візиті 1 хворий був віднесений до клінічної групи В. У пацієнта був визначений рівень СРП вищий за 4,62 мг/л, тому, відповідно до запропонованого нами алгоритму, пацієнту був визначені рівні ІАТ та показників коагулограми. Оскільки рівень ІАТ склав 50,0 % (> 41,0 %), пацієнту було рекомендоване комплексне обстеження показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу (агрегометрія з АДФ и колагеном у якості індукторів). Дані результату агрегометрії виявили порушення агрегаційної активності тромбоцитів у бік гіперагрегації як із АДФ, так із колагеном (ступінь – 82,3 та 88,2 %; час – 588,0 та 600,0 (с); швидкість – 37,0 та 79,0 %/хв відповідно) у якості індукторів агрегації (рис. 6.2).

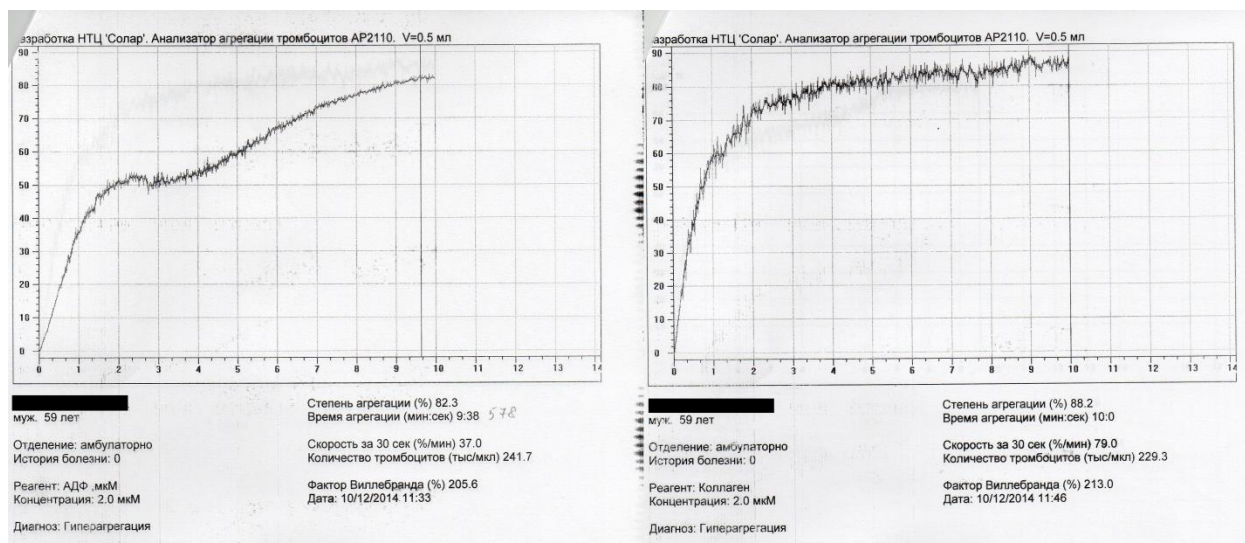


Рис. 6.2. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого М., 1955 року народження, на агрегометрії «АР 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген) на візиті 1

Також були визначені порушення на рівні коагуляційної ланки гемостазу у бік гіперкоагуляції (ПІ – 112 %, ПВ – 0,89, МНО – 0,87, АЧТЧ –

17,5 (с)). Рівні показників ФГ та АТ III були у межах норми (2,3 г/л та 108 % відповідно).

Враховуючи виразність клінічних симптомів, ступінь бронхіальної обструкції та наявність виражених порушень у системі гемостазу за згодою пацієнта йому була проведена корекція базисної терапії ХОЗЛ з призначенням комбінованого препарату, до складу якого входять β_2 -агоніст пролонгованої дії (25 мкг сальметерол) та ІГКС (250 мкг флютиказон пропіонат) по 2 інгаляційній дозі 2 рази на добу. Через два місяці після корекції терапії (на візиті 2) хворий був обстежений повторно.

На візиті 2 об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР – 18 за 1 хвилину. Над легеньми – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 64 ударів за хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

За результатами спірографічного дослідження рівень $ОФВ_1$ до проведення фармакологічної проби становить 53,2 % належн., рівень ФЖЄЛ – 85,4 % належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ складає 0,47; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 57,2 % належн., 85,1 % належн. та 0,51 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 3,9 %.

За анкетною ТОХ сума балів склала 11.

За анкетною МДР сума балів склала 1.

Рівень СРП сироватки крові – 4,15 мг/л.

Рівень ІАТ – 35,0 % (< 40,0 %). Дані результату агрегометрії виявили нормальну агрегаційну активність тромбоцитів із АДФ та колагеном (ступінь – 55,8 та 62,1 %; час – 480,0 та 486,0 (с); швидкість – 48,4 та 35,8 %/хв відповідно) у якості індуктора агрегації тромбоцитів (рис. 6.3). Не було виявлено порушень і на рівні коагуляційної ланки гемостазу на візиті 2 (ПІ склав 95,0 %, ПВ – 1,05, МНО – 1,06, АЧТЧ – 23,3 (с)). Рівні показників ФГ та АТ III були у межах норми (2,1 г/л та 105 % відповідно).

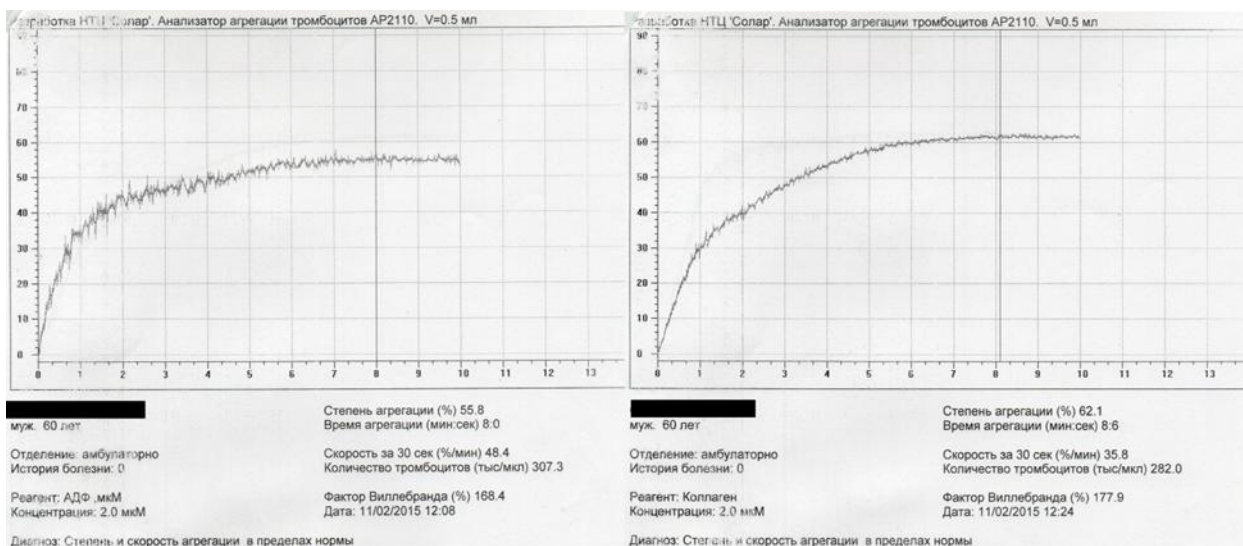


Рис. 6.3. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого М., 1955 року народження, на агрегометрі «AP 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген) на візиті 2

Отже, можна припустити, що призначена двокомпонентна терапія мала позитивний вплив як на виразність клінічних симптомів та рівні показників вентиляційної функції легень, так і на рівні показників системи гемостазу. Хворому було рекомендовано продовжити прийом базисної терапії.

Клінічний випадок 2. Хворий Б., 1954 року народження (60 років), скаржиться на задишку при незначному фізичному навантаженні, частий кашель з помірною кількістю слизово-гнійного мокротиння.

Не курить протягом 2 років, але кував протягом 44 років, індекс «пачка/рік» складає 33.

Вважає себе хворим протягом 8 років, коли став відмічати задишку при помірному фізичному навантаженні та кашель з виділенням невеликої кількості слизово-гнійного харкотиння.

2014 року був встановлений діагноз ХОЗЛ, клінічна група С, III ступінь вентиляційних порушень. На сьогодні хворий постійно приймає комбінований препарат, до складу якого входять β_2 -агоніст пролонгованої дії (25 мкг сальметерол) та ІГКС (250 мкг флутиказон пропіонат) по 2

інгаляційній дозі 2 рази на добу, а також за потребою – короткодійний β_2 -агоніст сальбутамол (по 200 мкг на прийом).

Протягом останнього року зареєстровано 2 інфекційних загострення хвороби, під час яких хворий лікувався амбулаторно, приймаючи антибактеріальну терапію.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР у спокої – 21 за 1 хвилину. Над легеньми – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця незначно ослаблені, ритм правильний, ЧСС – 72 удари за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

Згідно з результатами спірографічного дослідження рівень $ОФВ_1$ до проведення фармакологічної проби – 39,0 % належн., рівень ФЖЄЛ – 81,9 % належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ = 0,39$, після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 40,9 % належн., 88,6 % належн. та 0,41 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 5,6 %.

Сума балів за анкету ТОХ склала 9.

Сума балів за анкету МДР склала 1.

Оскільки хворий був віднесений до клінічної групи С та отримує відповідну тяжкості хвороби базисну терапію, за запропонованим нами алгоритмом йому був визначений рівень ІАТ, який склав 32,0 % (< 41,0 %). Також пацієнту було проведене комплексне обстеження показників гемостазу, яке не виявило порушень на рівнях ані судинно-тромбоцитарної, ані коагуляційної ланок гемостазу. За даними агрегометрії не було виявлено клінічно значимих порушень агрегаційної активності тромбоцитів ані з АДФ, ані з колагеном (ступінь – 69,6 та 50,5 %; час – 289,0 та 429,0 (с); швидкість – 42,2 та 42,8 %/хв відповідно) у якості індукторів агрегації, хоча час агрегації при індукції з АДФ був дещо знижений по відношенню до норми. (рис. 6.4).

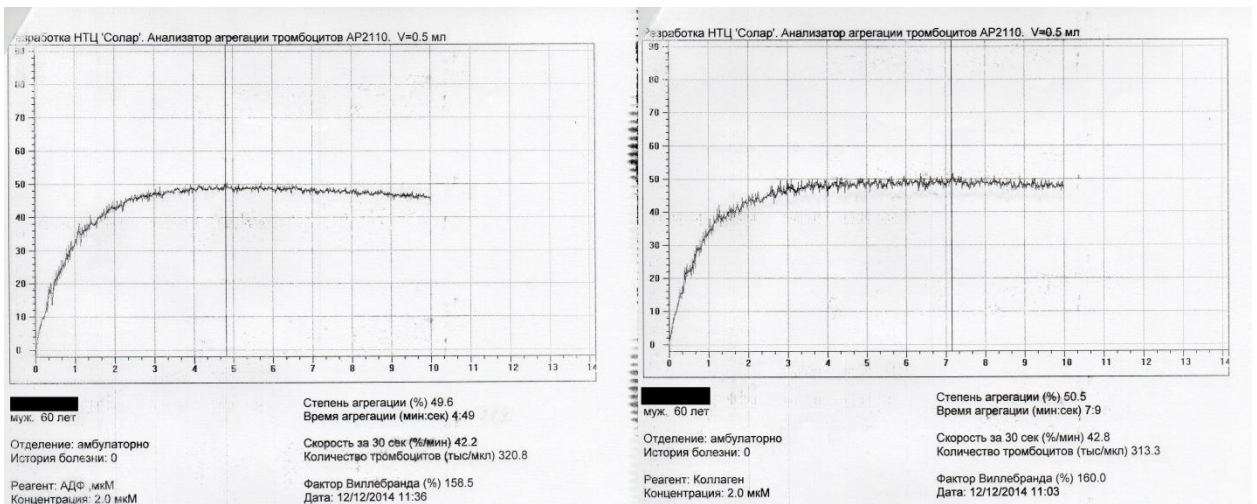


Рис. 6.4. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого Б., 1954 року народження на агрегометрі «AP 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген)

Не було виявлено порушень і на рівні коагуляційної ланки гемостазу (ПІ склав 92 %, ПВ – 1,09, МНО – 1,1, АЧТЧ – 21,8 (с)). Рівні показників ФГ та АТ ІІІ були у межах норми (2,8 г/л та 102,0 % відповідно).

Отже, у пацієнта з тяжким перебігом та вираженими клінічними симптомами ХОЗЛ при прийомі відповідної тяжкості хвороби базисної терапії, що, зокрема, включала і ІГКС, не було виявлено клінічно значимих порушень у системі гемостазу.

Хворому було рекомендовано продовжити прийом базисної терапії.

Клінічний випадок 3. Хворий С., 1942 року народження (73 роки), пенсіонер (за спеціальністю – економіст), скаржиться на сильну задишку при незначному фізичному навантаженні, частий кашель, особливо зранку, з помірною кількістю слизово-гнійного мокротиння.

Не курить протягом 6 років, але курих протягом 38 років, індекс «пачка/рік» складає 57.

Вважає себе хворим протягом 12 років, коли став відмічати задишку при помірному фізичному навантаженні та кашель з виділенням невеликої кількості слизово-гнійного харкотиння.

2005 року був встановлений діагноз ХОЗЛ, III ступінь вентиляційних порушень. На сьогодні хворий не отримує постійної базисної терапії ХОЗЛ. Періодично, за потребою, використовує короткодіючий β_2 -агоніст сальбутамол (по 200 мкг на прийом) 4–8 разів на добу.

Протягом останнього року зареєстровано 3 інфекційних загострення хвороби, під час яких один раз хворий лікувався амбулаторно та два рази в терапевтичному відділенні клінічної лікарні за місцем проживання, приймаючи антибактеріальну терапію.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР у спокої – 23 за 1 хвилину. Над легеньми – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця незначно ослаблені, ритмічні, ЧСС – 76 ударів за хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

Згідно з результатами спірографічного дослідження до проведення фармакологічної проби рівень $ОФВ_1$ – 35,7 % належн., рівень $ФЖЄЛ$ – 84,0 % належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ = 0,34$; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 43,1 % належн., 95,6 % належн. та 0,36 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 7,2 %.

Сума балів за анкету ТОХ склала 15.

Сума балів за анкету МДР склала 2.

Рівень СРП сироватки крові – 7,28 мг/л.

При обстеженні хворий був віднесений до клінічної групи D. Відповідно до запропонованого нами алгоритму було проведено визначення рівня ІАТ. Оскільки рівень ІАТ склав 69,0 % ($> 41,0$ %), а рівень СРП був вищий за 4,62 мг/л, хворому було проведено комплексне обстеження показників згортальної системи крові, яке виявило порушення на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Результати агрегометрії виявили посилення агрегаційної активності тромбоцитів як з АДФ, так і з колагеном у якості індукторів агрегації (ступінь – 96,1 та 85,4 %; час – 443,0 та 419,0 (с); швидкість – 44,8 та 56,2 %/хв відповідно) (рис. 6.5).

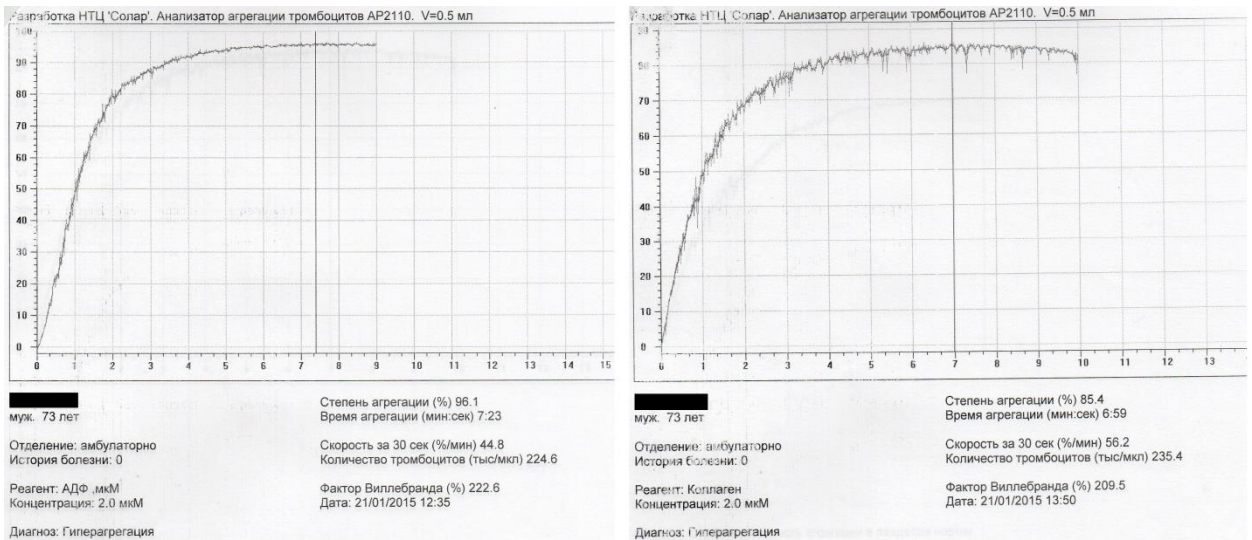


Рис. 6.5. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого С., 1942 року народження, на агрегометрі «АР 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген)

Щодо коагуляційної ланки гемостазу, на візиті 2 рівень ПІ склав 103,0 %, ПВ – 0,97, МНО – 0,96, АЧГЧ – 17,2 (с)). Рівень ФГ був вищим за референтне значення (4,2 г/л), а рівень АТ ПІ, навпаки, був зниженим до 84,0 %, що вказує на виснаження антизгортальної системи крові.

Хворому була призначена відповідна тяжкості ХОЗЛ базисна терапія, що включала комбінований препарат, до складу якого входять β_2 -агоніст пролонгованої дії (25 мкг сальметеролу) і ІГКС (250 мкг флутиказон пропіонат) по 2 інгаляційні дози 2 рази на добу та короткодійний β_2 -агоніст сальбутамол (по 200 мкг на прийом) за потребою.

Також з хворим була проведена бесіда стосовно нагальної необхідності прийому призначеної терапії, були надані рекомендації по щоденному моніторингу клінічних симптомів, розтлумачені усі можливі побічні дії компонентів призначених препаратів та запропоновано пройти повторне обстеження з клініко-функціональними і лабораторними дослідженнями через 2 місяці задля оцінки динаміки клінічних і гемостазіологічних показників.

Через 2 місяці було встановлено, що хворий не приймав призначеної терапії у зв'язку з тяжким економічними становищем.

Ще через 3 місяці хворий був госпіталізований до терапевтичного відділення клінічної міської лікарні за місцем проживання з діагнозом ХОЗЛ клінічна група D, вентиляційні порушення III ступеня за обструктивним типом, інфекційне загострення. Наступного дня у зв'язку з тяжким станом хворий був переведений до ВРІТ з діагнозом ТЕЛА, субмасивна форма, гостре легеневе компенсоване серце, легенева недостатність III ступеня. Не дивлячись на призначену інтенсивну терапію, через 3 дні хворий помер у ВРІТ.

Отже, ХОЗЛ тяжкого перебігу при відсутності відповідної тяжкості хвороби терапії імовірно призвело до розвитку виражених порушень у системі гемостазу, які, в свою чергу, могли призвести до розвитку ТЕЛА. Тому хворі на ХОЗЛ потребують особливої уваги лікаря стосовно диференційної діагностики між інфекційним загостренням хвороби та ТЕЛА.

Клінічний випадок 4. Хворий В., 1961 року народження (53 роки), підприємець, скаржиться на посилення задишки, кашель з виділенням великої кількості гнійного мокротиння, підвищення температури тіла до 38,1 °С, нежить, головний біль.

Курить протягом 29 років, індекс «пачка/рік» складає 29.

Відмічає значне погіршення стану упродовж трьох останніх днів, коли з'явилися усі вищевказані симптоми. Діагноз ХОЗЛ був встановлений 2006 року. З 2006 року систематично приймає тіотропіум бромід (18 мкг) по 1 інгаляційній дозі на добу, а також за потребою – сальбутамол (по 200 мкг на прийом). За результатами попереднього спірографічного дослідження рівень ОФВ₁ після прийому 400 мкг сальбутамолу становить 80,0 % належн., рівень ФЖЄЛ – 101,3 % належн., співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ – 0,65.

Протягом останнього року було зареєстровано одне інфекційне загострення ХОЗЛ, під час якого хворий лікувався амбулаторно, приймаючи антибактеріальну терапію.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР – 19 за 1 хвилину. Над легенями – ослаблене дихання, множинні сухі хрипи. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 58 ударів за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Температура тіла 37,9 °С.

За результатами спірографічного дослідження рівень $ОФВ_1$ до проведення фармакологічної проби становить 64,9 % належн., рівень ФЖЄЛ – 92,7 % належн., співвідношення $ОФВ_1(пре)/ФЖЄЛ(пре)$ складає 0,55; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 72,0 % належн., 99,5 % належн. та 0,58 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 7,1 %.

За анкетною ТОХ сума балів склала 4.

За анкетною МДР сума балів склала 1.

Рівень СРП сироватки крові – 9,61 мг/л.

При обстеженні на візиті 1 хворому був встановлений діагноз: ХОЗЛ, клінічна група В, інфекційне загострення середнього ступеня тяжкості. Відповідно до запропонованого нами алгоритму пацієнту було рекомендоване визначення рівня ІАТ та комплексне обстеження показників коагуляційного гемостазу.

За результатами дослідження рівень ІАТ склав 52,0 % (> 41,0 %). Згідно алгоритму хворому біли визначені рівні показників агрегаційної активності тромбоцитів. Показники агрегометрії вказували на порушення агрегаційної активності тромбоцитів у бік гіперагрегації у реакціях як з АДФ, так із колагеном у якості індукторів агрегації (ступінь – 82,4 та 95,3 %; час – 572,0 та 544,0 (с); швидкість – 57,7 та 100,6 %/хв відповідно) (рис. 6.6).

Також були визначені порушення на рівні коагуляційної ланки гемостазу у бік гіперкоагуляції (ПІ – 119,0 %, ПВ – 0,84, МНО – 0,80, АЧТЧ – 19,5 (с)). Рівні показників ФГ та АТ III були у межах норми (3,9 г/л та 106 % відповідно).

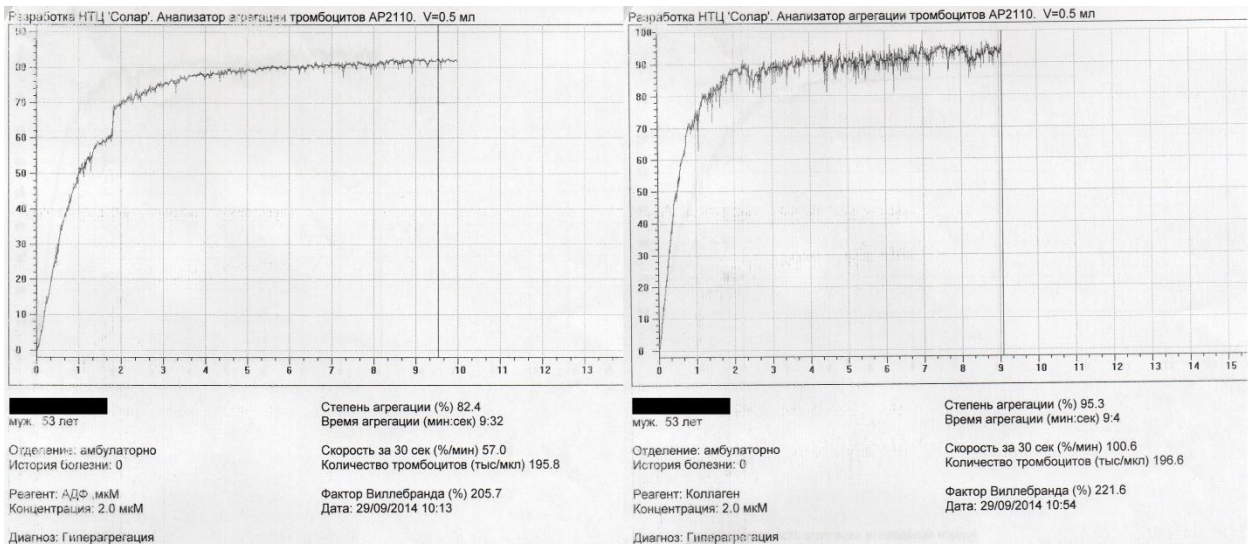


Рис. 6.6. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого В., 1961 року народження, на агрегометрі «AP 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген) на візиті 1

Пацієнту на візиті 1 було призначено лікування, що включало комбінований препарат, що містить амоксицилін (875мг) та клавуланову кислоту (125 мг) двічі на добу упродовж 7 днів, ацетилцистеїн по 600 мг 1 раз на добу впродовж 5 днів та посилення базисної бронходилататорної терапії шляхом додаткового прийому комбінованого препарату, що включав фенотерол (50 мкг) та іпратропіум бромід (20 мкг) по 2 інгаляції 3 – 4 рази на добу впродовж 10 днів. Додатково з хворим була проведена бесіда стосовно шкоди тютюнопаління та рекомендовано відмовитись від куріння.

Хворому також було запропоновано провести повторне комплексне дослідження рівнів показників гемостазу через місяць після завершення лікування загострення (на візиті 2).

На візиті 2 об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, периферичних набряків немає. ЧДР – 16 за 1 хвилину. Над легеньми – ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця звучні, ритм правильний, ЧСС – 62 ударів за 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені.

За результатами спірографічного дослідження рівень $ОФВ_1$ до проведення фармакологічної проби – 69,0 % належн., рівень ФЖЄЛ – 107,6 % належн., співвідношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ – 0,51; після прийому 400 мкг сальбутамолу показники становлять 76,2 % належн., 108,1 % належн. та 0,56 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 7,3 %.

За анкетую ТОХ сума балів склала 2.

За анкетую МДР сума балів склала 1.

Рівень СРП сироватки крові – 3,48 мг/л.

Спостерігалась позитивна динаміка рівня ІАТ, який склав 35,0 % (< 41,0 %). Рівні показників агрегометрії вказували на нормальну агрегаційну активність тромбоцитів як із АДФ (ступінь – 54,5 %; час – 287,0 (с); швидкість – 37,8 %/хв), так із колагеном у якості індукторів агрегації (ступінь – 59,4 %; час – 330,0 (с); швидкість – 21,6 %/хв) (рис. 6.7).

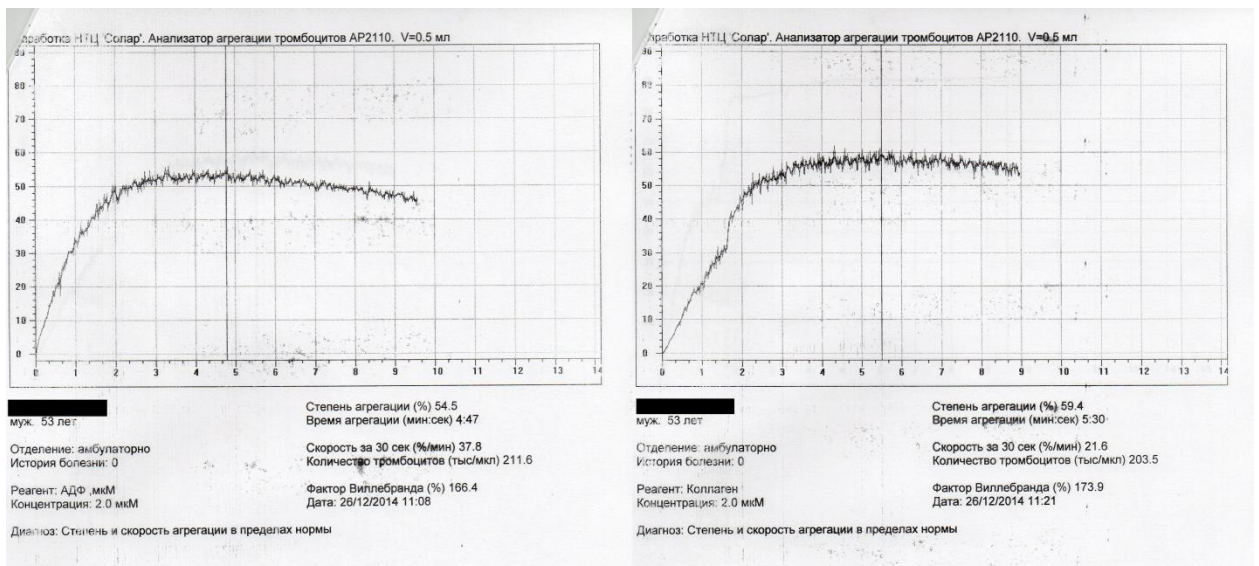


Рис. 6.7. Протокол оцінки агрегаційної активності тромбоцитів хворого В., 1961 року народження, на агрегометрії «АР 2110» (індуктори агрегації – АДФ та колаген) на візиті 2

Не було виявлено порушень і на рівні коагуляційної ланки гемостазу на візиті 2 (ПІ склав 98,0 %, ПВ – 1,01, МНО – 1,02, АЧТЧ – 22,3 (с)). Рівень ФГ та АТ ІІІ були у межах норми (2,4 г/л та 103,0 % відповідно).

Після завершення курсу лікування загострення ХОЗЛ пацієнту було рекомендовано продовжити прийом базисної терапії ХОЗЛ.

Таким чином, інфекційне загострення ХОЗЛ, окрім посилення виразності клінічних симптомів, вентиляційних порушень та системного запалення, можливо, сприяло ще й розвитку гіперагрегаційних порушень у системі гемостазу пацієнта. Через місяць після завершення курсу лікування загострення ХОЗЛ, на фоні прийому відповідної тяжкості хвороби базисної терапії, у пацієнта визначалась нормалізація рівнів показників гемостазу.

Запропонований алгоритм ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням гемостазіологічних порушень є якісно новим підходом до ведення цих хворих, оскільки його застосування дозволяє виділити категорії пацієнтів з найбільш та найменш вірогідними порушеннями у системі гемостазу, а головне – спрямувати дії лікаря на подальше ведення пацієнта.

Матеріали розділу викладені у наступних виданнях:

1. Перцева, Т. О. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Протягом останніх років з'явилась ціла низка нових положень стосовно особливостей гемостазу (клініки, діагностики, механізмів регуляції та профілактики) при різних захворюваннях внутрішніх органів, у тому числі й при захворюваннях бронхолегеневої системи. У зв'язку з цим настала нагальна необхідність узагальнення наукового матеріалу аби привернути увагу до цієї проблеми різних фахівців, у тому числі й пульмонологів.

На сьогодні вчені та клініцисти приділяють все більше уваги ХОЗЛ як хворобі, при якій поряд з ураженням респіраторної системи формуються чисельні коморбідні стани й системні ефекти. Вагоме значення для прогнозу тривалості та якості життя хворого мають хвороби серцево-судинної системи й порушення реологічних властивостей крові, які у свою чергу призводять до таких загрозливих для життя хворого станів, як тромбоз, ТЕЛА, інсульт тощо [55, 165, 190, 194, 198, 204, 222]. Однією з ланок реалізації розвитку серцево-судинних катастроф є гемостазіологічні порушення [4, 36, 129].

Важлива роль у перебігу 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.

Обмеження ж повітряного потоку зазвичай прогресує та пов'язане з запальною відповіддю дихальних шляхів на ушкоджуючі частки й гази. Хронічне запалення у бронхіальному дереві порушує цілісність епітелію і обумовлює запуск бронхоконстрикторних реакцій [55, 165, 180, 190, 198, 204, 222].

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 [16, 25, 35, 60, 88, 118].

Не дивлячись на те, що питання причин розвитку гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ широко вивчаються науковцями світу [23, 27, 33, 36, 58, 74, 105, 115, 122, 125, 145, 159, 160, 213], втім їх вплив на клінічний перебіг хвороби, зв'язок з фазою патологічного процесу та отримуваною терапією залишаються маловивченими. Крім того, у світовій науковій літературі існує досить мало робіт, присвячених вивченню порушень на рівні обох ланок гемостазу у їх поєднанні та у різні фази патологічного процесу [36, 74]. Проте, лише комплексна оцінка стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолітичної систем, встановлення їх зв'язку з клінічними ознаками, стадією та фазою хвороби, а також вивчення можливості медикаментозної корекції цих порушень (включаючи базисну терапію) у хворих на ХОЗЛ дозволять попередити розвиток фатальних наслідків порушення гемостазу у цієї категорії хворих. Це, у свою чергу, могло б позитивно вплинути як на якість життя хворих, так і на рівень смертності при ХОЗЛ.

Нами вперше була проведена комплексна та всебічна оцінка стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на ХОЗЛ. Зокрема, були вивчені частота й виразність порушень системи гемостазу у цієї категорії хворих, їх залежність від стадії хвороби, тяжкості клінічного перебігу, фази патологічного процесу, виразності системного запалення та отримуваної терапії. Були встановлені взаємозв'язки порушень на різних рівнях гемостазу у залежності від клінічних та функціональних показників хворих. Був оцінений вплив базисної терапії ХОЗЛ на показники згортальної системи крові. Крім того, була проведена комплексна оцінки показників усіх ланок гемостазу у пацієнтів з низькою прихильністю до лікування у динаміці (до та через два місяці після корекції терапії). Вперше був визначений достовірний, більш легкий та швидкий у технічному виконанні порівняно з агрегометрією, зручний для лікаря та хворого на ХОЗЛ метод виявлення порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, а саме шляхом визначення рівня

ІАТ. Також нами був оцінений стан системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ у динаміці: під час інфекційного загострення та через місяць після завершення курсу лікування загострення.

У ході дослідження було встановлено, що рівень концентрації тромбоцитів у периферійній крові хворих як основної групи в цілому, так і усіх підгруп відповідали рівню показника у практично здорових осіб, що виключає можливість впливу цього параметра на показники судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Було визначено, що порушення на рівні адгезійних властивостей тромбоцитів у бік гіперагрегації у хворих на ХОЗЛ виникають вже на ранніх стадіях патологічного процесу. Так, підвищення рівня ІАТ визначалося вже у хворих з нетяжким перебігом хвороби. У хворих з тяжким перебігом хвороби рівень ІАТ також був підвищеним, в основному за рахунок показників хворих, які не отримували відповідної тяжкості ХОЗЛ базисної терапії. Привернуло увагу те, що терапія хворих з тяжким перебігом хвороби, на відміну від хворих з легким перебігом, включала прийом ІГКС. Нами було припущено, що застосування препаратів саме цієї фармакологічної групи за рахунок зниження запальної реакції у легеневій тканині здатне позитивно вплинути на показники адгезії тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ. Тому, навіть при тяжкому перебігу хвороби за умов застосування відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії може відбутися покращення гемостазу на рівні судинно-тромбоцитарної ланки. Під час проведення дисертаційної роботи були отримані дані, які це припущення і підтвердили.

Привернуло увагу те, що хоча порушення ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не були виявлені у хворих на ХОЗЛ ані з легким, ані з тяжким перебігом хвороби в цілому, у хворих з тяжким перебігом хвороби за умов невідповідної тяжкості хвороби терапії він був суттєво вищим за ступінь агрегації тромбоцитів як у хворих, прихильних до терапії, так і у практично здорових осіб. Отже, порушення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ розвивається паралельно з поглибленням

тяжкості перебігу хвороби. Застосування ж відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії ХОЗЛ, зокрема ІГКС, сприяє стабілізації цих порушень.

Не було виявлено залежності рівня часу АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів ані від наявності ХОЗЛ, ані від тяжкості перебігу хвороби, ані від отримуваної медикаментозної терапії. Тоді як швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів і при нетяжкому перебігу ХОЗЛ, і при тяжкому перебігу хвороби, але на тлі відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії, достовірно знижувалась. Ці результати співставними з результатами інших дослідників [15, 37, 117].

Індивідуальний аналіз показав, що порушення на рівні першої (зворотньої) фази агрегаційної активності тромбоцитів у бік гіперагрегації у стабільну фазу патологічного процесу зустрічаються більш як у третини хворих на ХОЗЛ (37,8 %). Отримані дані дещо відрізнялись від результатів інших досліджень, згідно з якими гіперагрегація тромбоцитів визначається у 12,5 – 25,0 % хворих [74, 199]. Слід зазначити, що у зазначених дослідженнях, на відміну від нашого, приймали участь пацієнти, які отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ терапію. За результатами ж нашого дослідження у хворих з легким перебігом хвороби, які отримують відповідну тяжкості базисну терапію, та у хворих з тяжким перебігом, що не отримують відповідної тяжкості хвороби базисної терапії, порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу зустрічаються частіше (у 42,9 та 42,5 % відповідно) порівняно з хворими на ХОЗЛ з тяжким перебігом хвороби, що отримують відповідну тяжкості хвороби базисну терапію (20,7 %). Привернуло увагу і те, що більша частка хворих з гіперагрегацією тромбоцитів порівняно з результатами інших дослідників була визначена за рахунок пацієнтів, які взагалі не отримували ІГКС або отримували їх нерегулярно або у недостатній дозі.

У десятої частини хворих на ХОЗЛ (11,1 %), навпаки, визначались гіпоагрегаційні порушення. Такі ж результати були отримані й іншими

вітчизняними та зарубіжними дослідниками [74, 117]. Частота виникнення гіпоагрегації тромбоцитів була вищою у хворих з легким перебігом ХОЗЛ та хворих з тяжким перебігом хвороби, котрі не отримували відповідної тяжкості хвороби медикаментозної терапії (19,0 та 10,0 % хворих відповідно), порівняно із хворими з тяжким перебігом хвороби, котрі отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ медикаментозну терапію (6,9 % хворих). Отримані результати можна пояснити тим, що вже на ранніх стадіях ХОЗЛ через надмірну стимуляцію системи гемостазу виникає виснаження пулу зберігання тромбоцитів та ослаблення першої (зворотної) реакції агрегаційного каскаду [15, 37, 117].

Отже, аналіз якісних змін усіх показників (ступінь, час, швидкість) АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів свідчить про те, що саме хворі з тяжкими вентиляційними порушеннями при невідповідному тяжкості хвороби медикаментозному лікуванні є групою високого тромбогенного ризику [15, 54, 57, 105, 131, 139, 236]. На це вказують і рівні показників (ступінь, швидкість) колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Так, якщо при тяжкому перебігу хвороби, але при відповідній тяжкості ХОЗЛ медикаментозній терапії, відбувається зниження агрегаційної активності тромбоцитів, то при такому ж тяжкому перебігу хвороби, але при медикаментозній терапії, що не відповідає тяжкості хвороби, агрегаційна активність тромбоцитів змінюється у бік гіперагрегації за рахунок активації процесів другої (незворотної) фази агрегаційного каскаду.

При оцінці розподілу обстежених хворих у залежності від характеру агрегації тромбоцитів з колагеном (нормальна агрегація, гіпоагрегація, гіперагрегація) гіперагрегаційні порушення визначались майже у половини хворих на ХОЗЛ (46,7 % хворих), а гіпоагрегаційні – у кожної п'ятої особи (22,5 % хворих). При цьому якщо отримані дані стосовно гіпоагрегаційної активності тромбоцитів відповідають результатам інших досліджень [27, 74], то дані стосовно гіперагрегаційної активності тромбоцитів були дещо вищими. Ці розбіжності можна пояснити особливостями категорій

обстежених хворих. Зокрема тим, що у наше дослідження були включені хворі з тяжким перебігом хвороби, які не отримували відповідної тяжкості ХОЗЛ базисної терапії. Збільшення кількості хворих з гіперагрегаційною активністю тромбоцитів визначалось саме за рахунок цієї категорії хворих (57,5 % хворих). Привернуло увагу те, що серед хворих з нетяжким перебігом хвороби, які отримували базисну терапію, яка, проте, не включала прийом ІГКС, також визначався досить високий відсоток хворих з гіперагрегацією тромбоцитів, на відміну від хворих з тяжким перебігом хвороби, що отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ базисну терапію (47,6 та 31,0 % хворих відповідно). Можна припустити, що вагоме значення у стабілізації порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу має призначена хворим базисна терапія та прихильність пацієнтів до лікування, а особливо щодо прийому ІГКС.

У ході дослідження вперше був встановлений достовірний зв'язок рівня ІАТ із рівнями показників агрегаційної активності тромбоцитів, індукованої як АДФ, так і колагеном. Отже, оскільки метод агрегатометрії є досить складним у виконанні, що потребує використання дорогого обладнання і реактивів та спеціальної кваліфікації медичних співробітників, можна рекомендувати застосування більш легкої у технічному виконанні методики визначення ІАТ для отримання інформації про агрегаційні властивості тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ. Метод визначення рівня ІАТ дозволяє встановити порушення гемостазу вже на ранніх стадіях формування хвороби, є зручним як для лікаря, так і для пацієнта та не вимагає вартісного обладнання, реагентів і спеціальної кваліфікації медичного персоналу.

У ході дослідження при побудові регресійних рівнянь з урахуванням значень ІАТ та показників агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ були запропоновані рівняння, за допомогою яких можна цілком адекватно спрогнозувати значення ступеня та швидкості агрегації (при використанні АДФ і колагену у якості індукторів) за показником ІАТ:

- 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).

Нами було встановлено, що порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу з високим ступенем ймовірності можна діагностувати шляхом використання запропонованих рівнянь регресії. Визначення рівня ІАТ та використання зазначених формул дає змогу спрогнозувати рівні основних показників агрегації тромбоцитів навіть за умов відсутності технічної або матеріальної можливості проведення агрегометрії, що може бути використано для скринінгу хворих на ХОЗЛ без жодних клінічних ознак порушень на рівні цієї ланки з метою раннього визначення ризику розвитку фатальних наслідків дисбалансу гемостазу.

Також, у рамках нашого дослідження за допомогою ROC-аналізу вперше визначено, що ІАТ є оптимальним показником щодо прогнозування порушень на рівні судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. За результатами даного аналізу визначення ІАТ для діагностики гіперагрегаційних порушень при АДФ- та колаген-індукованій агрегації можна оцінити як відмінну ($AUC = 0,779$). Чутливість (Se) та специфічність (Sp) тесту склали 93,33 та 91,11 % відповідно із оптимальною точкою відсікання – $>41,0$ %. Отже, показник має досить високі операційні характеристики, тому є оптимальним для діагностики гіперагрегаційних порушень для обох індукторів агрегації.

Визначення рівня ІАТ також можна використовувати і для прогнозування гіпоагрегаційних порушень з обома індукторами. Показник

IAT має, при низькій чутливості, достатньо високу специфічність ($Se - 47,83\%$, $Sr - 88,06\%$ відповідно) з оптимальною точкою відсікання $\leq 28,0\%$.

Проведене нами дослідження також включало вивчення комплексу показників і коагуляційної ланки гемостазу. Порушення рівнів її показників були визначені на рівнях як зовнішнього, так і внутрішнього шляхів коагуляційного каскаду, при цьому переважно у бік гіперкоагуляції.

На рівні показників зовнішнього шляху коагуляційної ланки гемостазу (ПІ, ПВ, МНВ) порушення реалізувались переважно у бік гіперкоагуляції, визначались вже на ранніх етапах формування ХОЗЛ та не були пов'язаними з тяжкістю перебігу хвороби. У хворих з тяжким перебігом хвороби при відповідному тяжкості хвороби лікуванні рівні цих показників не відрізнялись від значень контрольної групи, тоді як при невідповідному тяжкості ХОЗЛ лікуванні – були порушеними у бік гіперкоагуляції. Отримані дані вказують на те, що відповідна тяжкості ХОЗЛ медикаментозна терапія у хворих з тяжким перебігом хвороби здатна в певній мірі стабілізувати показники гемостазу.

Порушення на рівні внутрішнього шляху коагуляційного каскаду досліджувались шляхом визначення рівня АЧТЧ (с), який як у групі в цілому, так і у підгрупах 1 і 2 та підгрупах 2А і 2Б був достовірно нижчим за рівень показника у контрольній групі ($p < 0,05$). Майже у половини хворих на ХОЗЛ (46,7 % хворих) рівень АЧТЧ був порушений у бік гіперкоагуляції. Причому ці зміни розвивались незалежно ані від тяжкості перебігу хвороби, ані від обсягу та характеру отримуваної медикаментозної терапії.

При вивченні рівнів прокоагуляційних показників (ТЧ, ФГ) було встановлено, що рівень ТЧ у всіх групах та підгрупах обстежених був ідентичним. Рівень ФГ у хворих на ХОЗЛ при нетяжкому перебігу хвороби відрізнявся від контролю незначуще ($p > 0,05$), а при тяжкому перебігу – статистично достовірно ($p < 0,05$). Отримані дані свідчать про більш виразні порушення як коагуляційної ланки гемостазу, так і системного запалення у хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ.

Привернула увагу відсутність реакції антизгортальної системи крові у відповідь на порушення гемостазу у хворих на ХОЗЛ. При відповідній же тяжкості хвороби медикаментозній терапії рівень найбільш потужного антикоагулянту АТ ІІІ знижувався, ймовірно, через виснаження антизгортальної системи [57, 139, 236], що підтверджується й роботами інших авторів [27, 89].

Для оцінки ролі системного запалення у формуванні гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ був визначений рівень СРП, який виявився суттєво вищим як у основній групі в цілому (5,50 мг/л), так і у підгрупах 1 та 2 (4,48 та 5,64 мг/л відповідно), а також підгрупах 2А та 2Б (5,64 та 5,59 мг/л відповідно) порівняно з показником контрольної групи (3,65 мг/л) ($p < 0,05$). Рівні СРП у всіх підгрупах були ідентичними ($p > 0,05$). При цьому були виявлені кореляційні зв'язки між рівнем СРП, з одного боку, та рівнями показників як судинно-тромбоцитарної (ІАТ), так і коагуляційної ланок гемостазу (ІІ, ІВ, МНВ і АЧТЧ), з іншого. Отримані дані вказують на те, що виразність системного запалення у хворих на ХОЗЛ, ймовірно, може сприяти розвитку порушень у бік гіперкоагуляції на рівнях як судинно-тромбоцитарної, так і коагуляційної ланок гемостазу. Інші дослідники також вказують на ймовірність зв'язку розвитку порушень у системі гемостазу з виразністю системного запалення [17, 91, 105]. Це обумовлює можливість їх корекції за допомогою препаратів, дія яких направлена на зменшення виразності запальної реакції, зокрема і препаратів базисної терапії ХОЗЛ.

У рамках дослідження був проведений ROC-аналіз щодо прогностичних можливостей СРП для діагностики порушень на рівні коагуляційної ланки гемостазу, за результатами якого показник має середній рівень діагностичної точності ($AUC = 0,638$), а чутливість і специфічність тесту склали $Se - 53,13$ та $Sr - 77,59$ % відповідно. Оптимальна точка відсікання для СРП склала $> 4,62$ мг/л. При невисокій чутливості, тест має досить високу специфічність, тому визначення рівня СРП можна використовувати для прогнозування гіперкоагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ.

За результатами індивідуального аналізу нами було показано, що не у всіх хворих на ХОЗЛ відбуваються зміни гемостазіологічних показників у бік гіперагрегації та/або гіперкоагуляції. Це вказує на необхідність індивідуального підходу до визначення й встановлення дисбалансу у системі гемостазу з метою подальшого моніторингу змін показників і своєчасного прийняття рішення щодо необхідності їх корекції.

Опираючись на результати нашого дослідження, які свідчать про те, що у хворих з тяжким перебігом хвороби, які не отримували відповідної тяжкості хвороби базисної терапії, порушення як на рівні судинно-тромбоцитарної, так і на рівні коагуляційної ланок гемостазу були більш виразними, ніж у хворих цієї ж групи, що отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ базисну терапію, ми провели комплексне вивчення рівнів показників гемостазу. Проте, не дивлячись на те, що з хворими які не отримували відповідної тяжкості хвороби базисної терапії була проведена бесіда стосовно нагальної необхідності прийому терапії ХОЗЛ, надані рекомендації по щоденному моніторингу клінічних симптомів, розтлумачені усі можливі побічні дії компонентів препарату, комплаєнсу до призначеного лікування досягли лише 17 (42,5 %) осіб. Визначений у дослідженні рівень показника комплаєнсу є дещо нижчим за рівень показника, який отриманий у дослідженні Ю. М. Мостового, 2012 (51,0 % хворих) [79], але необхідно враховувати те, що наше дослідження було проведене в складний для України економічний період. Цей фактор міг істотно вплинути на комплаєнтність пацієнтів.

Отже, у хворих, які досягли комплаєнсу стосовно призначеної двокомпонентної базисної терапії ХОЗЛ та увійшли до підгрупи 2Б_{компл}, через два місяці після корекції терапії була оцінена динаміка клінічних і гемостазіологічних показників. Вже через два місяці лікування із застосуванням двокомпонентної терапії, разом із покращенням клінічних показників, була виявлена і стабілізація рівнів показників гемостазу. Рівень показника ІАТ суттєво знизився порівняно з вихідними даними (з 37,0 до

32,0 % ($p < 0,05$)) та навіть був ідентичним його рівню у контрольній групі (27,0 % ($p > 0,05$)). Такі зміни рівня ІАТ свідчать про позитивний вплив двокомпонентної терапії на адгезійну активність тромбоцитів.

У хворих підгрупи 2Б_{компл} до корекції терапії не було виявлено суттєвих порушень показників (ступеня, часу та швидкості) як АДФ-, так і колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Проте, через два місяці після призначення лікування із застосуванням двокомпонентної терапії аж у 38,0 % хворих визначались гіпоагрегаційні порушення, що відповідає і літературним джерелам [74, 89, 107].

Досі дискусійним залишається питання причин розвитку гіпоагрегаційні порушення у хворих на ХОЗЛ. Одні вчені пов'язують їх із виснаженням тромбоцитарної ланки гемостазу [57, 139, 236], інші із тривалим застосуванням ІГКС [56, 163, 180, 181]. У нашому дослідженні показано, що саме призначення двокомпонентної терапії призвело до зниження показника часу агрегації тромбоцитів і, як наслідок, агрегаційних властивостей крові в цілому. Тому, на нашу думку, причиною цих змін агрегаційних властивостей тромбоцитів став вплив саме ІГКС.

Таким чином у певної групи хворих на ХОЗЛ з індивідуальною чутливістю вже через 2 місяці застосування двокомпонентної терапії можуть виникати гіпоагрегаційні зміни гемостазу, що вимагає особливої уваги лікаря до цієї групи хворих стосовно схильності їх до кровотеч.

Підгрупа 2Б_{компл} за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною агрегаційною активністю тромбоцитів при АДФ- та колаген-індукованій агрегації за критерієм χ^2 як до, так і після корекції терапії ХОЗЛ достовірно відрізнялась від групи контролю. Отже, двомісячний курс двокомпонентної базисної терапії ХОЗЛ суттєво не вплинув на рівні показників агрегаційної активності тромбоцитів у цієї групи пацієнтів.

У нашому дослідженні, в рамках комплексної оцінки стану гемостазу у хворих з тяжким перебігом хвороби які не отримували відповідну тяжкості ХОЗЛ базисну терапію, була вивчена динаміка і коагуляційних показників.

Рівні показників протромбінового комплексу (ПІ, ПІВ, МНВ) у хворих підгрупи 2Б_{компл} до корекції терапії суттєво відрізнялись від рівнів показників контрольної групи та вказували на порушення коагуляційної ланки гемостазу в бік гіперкоагуляції (111,0 %; 0,90; 0,88 та 97,0 %; 1,03; 1,04 відповідно ($p < 0,05$)). Через два місяці після призначення цим пацієнтам двокомпонентної терапії при аналізі стану коагуляційної ланки гемостазу у хворих підгрупи 2Б_{компл} був визначений позитивний вплив двокомпонентної терапії на рівні показників зовнішнього шляху коагуляційного каскаду. Так, рівні ПІ, ПІВ та МНВ достовірно мали позитивну динаміку порівняно із вихідними даними (102,0 %; 0,98; 0,97, $p < 0,05$), хоча і не досягли показників контрольної групи ($p < 0,05$). Ми вважаємо, що прийом відповідної тяжкості ХОЗЛ терапії, у першу чергу ІГКС, зумовлює часткову стабілізацію процесів гемостазу на рівні коагуляційної ланки гемостазу вже після короткого курсу лікування.

Було встановлено що призначена двокомпонентна терапія не мала суттєвого впливу на рівні прокоагуляційних показників гемостазу. У хворих з тяжким ХОЗЛ, які не отримували терапію відповідну тяжкості хвороби, рівні ТЧ і ФГ як до, так і після корекції терапії (16,0 с, 3,5 г/л та 16,5 с, 3,7 г/л відповідно) були ідентичними ($p > 0,05$) та суттєво не відрізнялись від рівнів показників контрольної групи (16,5 с, 3,1 г/л, відповідно) ($p > 0,05$).

При цьому, двомісячний курс із застосуванням двокомпонентної терапії суттєво не вплинув на рівні і показників антикоагулянтної системи. Так, рівні АТ ІІІ у хворих з тяжким ХОЗЛ, які не отримували терапію відповідну тяжкості хвороби як до, так і після корекції терапії (90,0 та 88,0 % відповідно) були суттєво нижчим за рівень показника контрольної групи (103,0 %, ($p < 0,05$)) та суттєво не відрізнялися між собою ($p > 0,05$). Слабку реакцію антизгортальної системи та низькі рівні показника можна пояснити наявністю виражених та тривалих гемостазіологічних порушень в бік гіперкоагуляції і, як наслідок, виснаження ланки через тривалу та надмірну

стимуляцію. Отримані дані відповідають результатам досліджень і інших вчених [27, 89].

Рівень СРП, що характеризує виразність системного запалення, у хворих підгрупи у хворих з тяжким ХОЗЛ як до, так і після корекції терапії (6,04 та 5,10 мг/л відповідно) був суттєво вищим за рівень показника контрольної групи (3,65 мг/л, $p < 0,05$). Проте, вже після двох місяців лікування із застосуванням двокомпонентної терапії його рівень достовірно знизився порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$). Зв'язок рівня СРП з ризиком розвитку несприятливих подій через порушення у системі гемостазу у хворих на ХОЗЛ активно вивчається як вітчизняними, так і зарубіжними вченими [67, 93, 174, 186, 219]. Ми вважаємо, що зменшення виразності системної запальної реакції, найбільш ймовірно, може призводити до нормалізації показників і коагуляційної ланки гемостазу. Тому надто важливим є індивідуальний підхід до підбору лікування, зокрема дози ІГКС, у хворих на ХОЗЛ.

У рамках дисертаційної роботи було проведене комплексне дослідження показників гемостазу у динаміці під час загострення ХОЗЛ та через місяць після завершення курсу лікування стосовно загострення патологічного процесу. У хворих з інфекційним загостренням ХОЗЛ було визначено достовірне покращення як окремих клінічних проявів хвороби порівняно з виразністю симптомів на початку загострення, так і рівнів показників гемостазу порівняно з вихідними даними.

Рівень ІАТ у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи (47,0 та 27,0 % відповідно ($p < 0,05$)). Через місяць після перенесеного загострення патологічного процесу рівень індексу статистично достовірно знизився до 41,0 % ($p < 0,05$), хоча все ще й перевищував рівень показника контрольної групи ($p < 0,05$). Отже, у хворих на ХОЗЛ під час загострення патологічного процесу визначаються значні порушення адгезійних властивостей тромбоцитів

у бік гіперадгезії, які зберігаються і через місяць після завершення фази загострення хвороби.

При аналізі показників агрегаційної активності тромбоцитів у хворих із загостренням ХОЗЛ рівень ступеню АДФ-індукованої агрегації був суттєво вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи ($p < 0,05$), а після завершення фази загострення хвороби мав тенденцію до зниження та статистично не відрізнявся від показника контрольної групи ($p > 0,05$), хоча все ще й не досяг статистично діагностичної різниці з показником на початку загострення ($p > 0,05$). Час та швидкість АДФ-індукованої та ступінь, час і швидкість колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ як у фазу загострення патологічного процесу, так і через місяць після завершення курсу лікування не відрізнялись ані від рівнів показників контрольної групи, ані між собою відповідно ($p > 0,05$).

Індивідуальний аналіз показав, що підгрупа хворих на ХОЗЛ у фазу інфекційного загострення за кількістю хворих з гіпо-, гіпер- та нормальною АДФ- і колаген-індукованою агрегаційною активністю тромбоцитів достовірно відрізалась від контрольної групи, а після його завершення – відрізнялась від групи контролю при АДФ-індукованій агрегації, але не відрізнялась при колаген-індукованій агрегації тромбоцитів. Отже, при загострення ХОЗЛ визначаються зміни у судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу в бік гіперагрегації на рівні обох фаз агрегаційного каскаду. При цьому порушення на рівні зворотної фази агрегації тромбоцитів зберігаються навіть через місяць після завершення фази загострення.

Також, не було визначено позитивної динаміки щодо рівнів показників як зовнішнього (ПІ, ПВ, МНВ), так і внутрішнього (АЧТЧ) коагуляційного каскаду ($p > 0,05$). Рівні вказаних показників як при інфекційному загостренні ХОЗЛ, так і через місяць після його завершення суттєво не відрізнялись та достовірно свідчили про порушення коагуляційного каскаду в бік гіперкоагуляції порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Отже, навіть через місяць після завершення загострення стабілізація рівнів коагуляційних

показників не спостерігалась. Порушень рівня ТЧ не було виявлено ані під час загострення ХОЗЛ, ані через місяць після його завершення ($p > 0,05$). В динаміці рівень показника також не змінився порівняно з вихідними даними ($p > 0,05$). Привернули нашу увагу і зміни рівня прокоагуляційного показника – ФГ, який, по сумісництву є гострофазним білком запалення. Його рівень у хворих на ХОЗЛ у фазу інфекційного загострення був суттєво вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи. Але через місяць після завершенню загострення хвороби його рівень суттєво знизився порівняно з вихідними даними ($p < 0,05$), та не відрізнявся від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

Рівень іншого гострофазного білку – СРП, у фазу інфекційного загострення ХОЗЛ був достовірно вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи (16,60 та 3,65 мг/л відповідно ($p < 0,05$)). Через місяць після завершення курсу лікування загострення ХОЗЛ рівень СРП, хоча й знизився досить суттєво (до 5,4 мг/л, $p < 0,05$), проте, все ще залишався вищим за рівень показника у обстежених контрольної групи ($p < 0,05$). Тому ми припускаємо, що розвиток гемостазіологічних порушень у хворих на ХОЗЛ може бути пов'язаний з посиленням системної запальної реакції, в тому числі і під час загострення хвороби. Вказані дані свідчать про те, що хворі із загостренням ХОЗЛ складають особливу категорію ризику щодо розвитку ускладнень через порушення гемостазу у подальшому, а відтак потребують детального спостереження та визначення хворих з найбільш значущими індивідуальними змінами показників гемостазу задля вчасної превентивної корекції.

На підставі усіх отриманих нами даних нами був розроблений алгоритм діагностики й ведення пацієнтів у залежності від гемостазіологічних варіантів перебігу хвороби, виразності системного запалення та отримуваної базисної терапії. Алгоритм включає як першочергове визначення фази патологічного процесу і клінічної групи ХОЗЛ, так і визначення рівня СРП і

обов'язкову оцінку відповідності отримуваної терапії тяжкості перебігу хвороби, навіть на рівні первинної ланки медичної допомоги.

Запропонований нами алгоритм дозволяє виділити категорію пацієнтів які складають групу ризику щодо розвитку гемостазіологічних порушень вже на ранніх етапах патологічного процесу. Своєчасна корекція цих порушень дозволить попередити розвиток фатальних наслідків порушень у системі гемостазу, що в свою чергу дозволить знизити рівень інвалідності, покращити перебіг хвороби та якість життя хворих на ХОЗЛ.

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, ПІІ 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 СРП ($Se - 53,13\%$, $Sp - 77,59\%$). 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов, М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных [Текст] / М. Ю. Антомонов. – Київ : Фірма малого друку, 2006. – 558 с. – ISBN: 966 – 7865 – 70 – 3.
2. Авдеев, С. Н. Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОБЛ? [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 3. – С. 11–14.
3. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – №4. – С. 26–32.
4. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 3–13.
5. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное воспаление [Текст] / Авдеев С. Н. // Хроническая обструктивная болезнь легких ; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : Атмосфера, 2008. – С. 131–149.
6. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
7. Аверьянов, А. В. Дефицит 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / А. В. Аверьянов, А. Е. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103–108.
8. Агрегація тромбоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів [Текст] / Д. М. Калашник [та ін.] // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю – Харків, 2007. – С. 130.

9. Аксенова, Т. А. Продукция некоторых цитокинов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с ранними стадиями хронического обострения болезни легких [Текст] / Т. А. Аксенова, Ю. В. Пархоменко, В. В. Горбунов // Клиническая медицина. – 2008. – № 11. – С. 35–37.
10. Активирование перекисного окисления липидов и содержание витамина Е в легких при окислительном стрессе [Текст] / С. В. Кочева-Иванова, Р. Д. Бакалова, В. В. Каган, Г. С. Георгиев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – Т. 113, № 2. – С. 132–133.
11. Альтшулер, М. Ю. Лабораторная диагностика эндотелиальной дисфункции при метаболическом синдроме [Текст] / М. Ю. Альтшулер // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №10. – С. 42.
12. Амосова, О. М. Серцево-легенева недостатність та формування хронічного легеневого серця: діагностичні аспекти проблеми [Текст] / О. М. Амосова, Т. М. Христинч, Л. П. Сидорчук // X конгрес СФУЛТ. Тези доповідей. – Чернівці – Київ – Чікаго, 2004. – С. 264–265.
13. База даних «Здоров'я для всіх» Україна [Електронний ресурс] / Центр медичної статистики МОЗ України. – Київ : Центр медичної статистики МОЗ України, 2014. – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.
14. Балуда, В. П. Роль простагландинів і тромбоксанів в регуляції процесу агрегації і реакції освободження тромбоцитів в нормі і при патології [Текст] / В. П. Балуда, Г. Н. Сушкевич, Г. И. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1980. – № 4. – С.80–82.
15. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – [3-е изд.]. – Москва : Ньюдиамед, 2008. – 289 с. – ISBN: 978-5-88107-069-4.

16. Бурдули, Н. М. Нарушение агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции [Текст] / Н. М. Бурдули, И. З. Аксенова // Клиническая медицина – 2004. – Т. 82, № 8. - С. 34-37.
17. Ветчинникова, О. Н. Реологические и морфологические показатели крови в оценке тяжести течения и эффективности лечения бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / О. Н. Ветчинникова, Г. В. Плаксина, Р. В. Горенков // Гематология и трансфузиология – 2002. – Т. 47, № 5. – С. 29–32.
18. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах [Текст] / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. - Москва : Наука, 1972. – 252 с.
19. Власов, В. В. Эпидемиология: Учебное пособие для ВУЗов [Текст] / В. В. Власов. – Москва: издательский дом "ГЭОТАР-МЕД". – 2013. – 464 с. – ISBN: 5–9704–0265–6.
20. Влияние терапии системными глюкокортикостероидами на эндотелиальную функцию и гемостаз у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких [Текст] / И. Я. Цеймах, А. П. Момот, Г. И. Костюченко [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 40–45.
21. Воробьев, А. И. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, С. А. Васильев // Терапевтический архив. – 2002. – № 7. – С.73–76.
22. Гаврисюк В. К. Состояние газообмена и возможности его коррекции у больных ХОЗЛ / В. К. Гаврисюк, Н. В. Пендальчук, А. В. Литвиненко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 26-27.
23. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии / В. К. Гаврисюк [Текст] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 4. – С. 6–13.

24. Гаврисюк, В. К. Влияние средней суточной дозы фенспирида (зреспала) на состояние агрегации тромбоцитов у больных хроническими воспалительными заболеваниями легких [Текст] / В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина, Е. А. Ломтева // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 2. – С. 29–31.
25. Гаврисюк, В. К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 5–8.
26. Гаврисюк, В. К. Хроническое легочное сердце [Текст] / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
27. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Э. В. Якушева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Т. В. Прокофьева // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 160.
28. Гемореологический профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / М. М. Егорова, О. А. Овчинникова, Е. П. Петроченко [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 74–80.
29. Гемореологічні порушення та електрична нестабільність міокарда при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Р. І. Ільницький, В. І. Кітарева, Д. В. Добрянський // Актуальні проблеми в клінічній медицині : Матеріали науково-практичної конференції. – Київ, 2006. – С. 47–48.
30. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами крови у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н. Р. Палеев, Т. В. Стоцкая, В. В. Голиков, Н. Ю. Николаева // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 28–32.
31. Гомазков, О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов

- [Текст] / О. А. Гомазков // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т. 31, № 4. – С.48–62.
32. Гречаная, Н. В. Патогенетические основы нарушения коагуляционного состояния крови и лимфы при эндотоксикозе : автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 "Патологическая физиология" / Гречаная Наталья Владимировна ; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2005. – 20 с.
33. Гуменюк, Н. И. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневецкая // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
34. Гуменюк, Н. И. Реологические свойства крови у больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / Н. И. Гуменюк, Е. А. Ломтева // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 60–61.
35. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современные принципы лечения [Текст] / А. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 8–9.
36. Добрянський, Д. В. Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Д. В. Добрянський // Астма та алергія. – 2011. – №1. – С. 28–31.
37. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза [Текст] / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – Москва : Триада, 2005. – 227 с. – ISBN: 5–94789–114–Х.
38. Дудка, П. Ф. Гемореологічні й імунні порушення та можливості їх корекції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Р. І. Ільницький // Молодий вчений. – 2014. – № 2. – С. 157–159.

39. Дудка, П. Ф. Гемореологічно-імунологічні порушення та ефективність застосування фенспіриду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 62–64.
40. Дудка, П. Ф. Роль жирнокислотного гомеостатичного дисбалансу в механізмах порушення гемостазу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / П. Ф. Дудка, Т. С. Брюзгіна, Л. І. Соколова // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині : Матеріали науково-практичної конференції. – Київ, 2003. – С. 28–29.
41. Еластази, катепсин G у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень [Текст] / Л. М. Самохіна, В. В. Єфімов, П. М. Зубов, В. І. Блажко // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 4. – С. 37–39.
42. Зарембо, И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность [Текст] / И. А. Зарембо // Аллергология. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
43. Ивашкин, В. Т. Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / В. Т. Ивашкин, С. В. Горбатенкова, О. М. Дранкина // Клиническая медицина. – 2004. – № 2. – С. 20–23.
44. Изучение влияния фенспирида (эrespала) *in vitro* на состояние агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк, И. В. Суворкина, Е. А. Ломтева, Л. И. Ильницкая // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 42–44.
45. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи [Текст] : метод. рекомендації / Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович-Чічерельо, О. М. Колошко, Л.В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

46. Калініченко, Ю. М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Ю. М. Калініченко, М. М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 33–34.
47. Кароли, Н. А. Вазорегулююча активність ендотелія і легочна гіпертонія [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Терапевтичний архів. – 2004. – №12. – С. 39–44.
48. Кароли, Н. А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 87– 93.
49. Кароли, Н. А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кароли, П. А. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – № 9. – С. 10–16.
50. Кароли, Н.А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Пульмонология. – 2004. – № 52. – С. 70–76.
51. Карпищенко, А. И. Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [Текст] / А. И. Карпищенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2 – 199 с. – ISBN: 987–5–9704–2274–8.
52. Кілесса, В. В. Особливості патогенезу, клініки та лікування сполученого перебігу неспецифічних захворювань легень і ішемічної хвороби серця [Текст] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук: 14.01.27 "Пульмонологія" / Кілесса Володимир Володимирович ; Кримський республіканський НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І. М. Сеченова. – Ялта, 2005. – 40 с.
53. Клеточные реакции в легких при обострении хронических заболеваний органов дыхания [Текст] / О. П. Макарова, Л. Н. Шишкина,

- А. П. Огиренко [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 63–68.
54. Клигуненко, Е. Н. Гемостаз и тромбопрофилактика [Текст] : метод. рекомендации / Е. Н. Клигуненко, Я. С. Березницкий, С. Н. Курыляк. – Дніпропетровськ : РИА «Дніпро-Val», 2009. – 30 с.
55. Клигуненко, Е. Н. Система гемостаза и венозный тромбоз (последствия, профилактика, лечение) [Текст] : метод. рекомендации / Е. Н. Клигуненко, В. В. Доценко. – Дніпропетровськ, 2008. – 44 с.
56. Клиническая фармакология. Учебное пособие для самостоятельной подготовки студентов медицинского факультета / В. И. Кресюн [и др.] – Одесса: Одесский национальный медицинский университет. – 2011. – 273 с.
57. Коваленко, С. В. Активність фібринолітичної та протеолітичної систем крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму [Текст] / С. В. Коваленко, А. Е. Дорофеев // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 3. – С. 35–37.
58. Ковальчук, Т. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией [Текст] / Т. А. Ковальчук, М. А. Шохова // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 204–208.
59. Козинец, Г. И. Исследование системы крови в клинической практике [Текст] / Г. И. Козинец, В. А. Макаров. – Москва : Триада-Х, 1997. – 480 с. – ISBN: 5–86021–006–Х.
60. Козлова, Л. И. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение [Текст] / Л. И. Козлова, Р. В. Бузунов, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 27–32.
61. Кокосов, А. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых [Текст] / А. Н. Кокосов // Хроническая обструктивная болезнь легких у

взрослых и детей : Руководство ; под. ред. А. Н. Кокосова. - Санкт-Петербург : Спец. Лит., 2004. – С. 13–104.

62. Компенсаторна функція ендотелію: можливості прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легенів [Текст] / Л. С. Воєйкова, В. В.Єфімов, В. І. Блажко [та ін.] // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 32–34.
63. Коркушко, О. В. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия [Текст] / О. В. Котушко, В. Ю. Лишневская. – Киев : Медкнига, 2011. – 240 с. – ISBN: 978–966–1597–05–0.
64. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы [Текст] / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
65. Королева, И. М. Трудности своевременной диагностики ТЭЛА у больных с хронической обструктивной болезнью легких: возможности МСКТ [Электронный ресурс] / И. М. Королева, И. А. Соколова, С. И. Овчаренко // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т. 1, № 3. – С. 63–68. Режим доступа : www.rejl.ru. – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Мб RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.
66. Коррекция реологических свойств крови в комплексном лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. И. Гуменюк, Я. А. Дзюблик [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 125–128.
67. Крахмалова, О. О. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ [Текст] / О. О. Крахмалова, Л. С. Воєйкова, І. В. Талалай // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 79–83.
68. Куваев, В. С. Комплексная оценка эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] : автореф.

- дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.04 "Внутренние болезни" / Куваев Вадим Сергеевич ; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2015. – 24с.
69. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография [Текст] / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с. – ISBN: 978–5–9566–0253–9.
70. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 408 с. – ISBN: 966–7632–33–4.
71. Лысикова, М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов [Текст] / М. Лысикова, М. Вальд, З. Масиновски // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 48–53.
72. Марков, Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия [Текст] / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62–72.
73. Матюшенко, А. А. Тромбоэмболия легочных артерий как общемедицинская проблема [Текст] / А. А. Матюшенко // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 13. – С. 4–7.
74. Меренкова, Е. А. Состояние агрегационной способности тромбоцитов при патологии легких у больных различными нозологическими группами [Текст] / Е. А. Меренкова, Н. Е. Моногарова // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
75. Модификация реологических свойств крови и функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких под влиянием препарата тиотропиум бромид (Спирива) [Текст] / М. М. Егорова, О. А. Овчинникова, Е. П. Петроченко [и др.] // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 81–86.
76. Момот, А. П. Влияние антиагрегантов на активность фактора XIII у больных тромбофилиями с гиперагрегационным синдромом [Текст] /

- А. П. Момот, Н. В. Сидор, Е. Ф. Котовщикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2003. – № 2 (14). – С. 30–32.
77. Момот, А. П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы [Текст] / А. П. Момот, З. С. Баркаган // Клиническая геронтология. – 2007. – № 4. – С. 44–49.
78. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики [Текст] / А. П. Момот. – Санкт-Петербург : Форма Т, 2006. – 208 с. – ISBN: 5–98147–010–0.
79. Мостовий, Ю. М. Комплаєнс у пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю. М. Мостовий, Н. С. Слєпченко, А. А. Сідоров // Здоров'я України. – 2012. – № 2. – С. 27–28.
80. Мостовий, Ю. М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии [Текст] / Ю. М. Мостовий // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 19 (261). – С. 6–7.
81. Мостовий, Ю. М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, тактика лікування [Текст] / Ю. М. Мостовий, Л. В. Распутіна // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 23.
82. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления [Текст] / П. Г. Назаров. – Санкт-Петербург : Наука, 2001. – 423 с. – ISBN: 5–02–026122–Х.
83. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легень» [Текст]. – [Чинний від 2013-06-27]. – Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України. – 2013. – 92 с.

84. Невзорова, В. А. Окись азота и гемоциркуляция легких [Текст] / В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80–85.
85. Недопасов, С. А. Фактор некроза опухолей и лимфоток-син: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль [Текст] / С. А. Недопасов // Генетика. – 2003. – Т. 39, № 2. – С. 207–214.
86. Новик, А. А. К вопросу о тромбообразовании и его профилактике [Текст] / А. А. Новик, И. Н. Козюбинский // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 1. – С. 44–47.
87. Ольбинская, Л. И. Лечение и профилактика тромбозов [Текст] / Л. И. Ольбинская, А. М. Гофман. – Москва : Вагриус, 2000. – 256 с.
88. Осипова, О. Л. Исследование реологических свойств крови и их связь с легочной гипертензией у больных хроническими пылевыми бронхитами [Текст] / О. Л. Осипова, В. Е. Перлей, Г. П. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 8. – С. 30–31.
89. Особенности нарушений системы гемостаза у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких [Текст] / Я. А. Дзюблик, Н. А. Морозова, Т. В. Яхница [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2002. – № 4. – С. 58–61.
90. Островський, М. М. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ [Текст] / М. М. Островський, П. Р. Герич // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 19–24.
91. Палеев, Н. Р. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / Н. Р. Палеев, В. И. Карандашов, В. А. Жомов // Клиническая медицина. – 2002. – № 6. – С. 25–27.
92. Палеев, Н. Р. Хронический бронхит [Текст] / Н. Р. Палеев, В. А. Ильченко // Болезни органов дыхания ; под ред. Н. Р. Палеева. – Москва : Медицина, 2000. – 728 с. – ISBN: 5–225–04191–4.

93. Панасюкова, О. Р. Новітні погляди на С-реактивний протеїн як біомаркер запального процесу при хронічному обструктивному захворюванні легень (огляд літератури) [Електронний ресурс] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан. Режим доступу : <http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/original/2010/panasiukova2010.pdf>. – ПСистем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.
94. Патоморфологічної зміни ендотеліального шару, як одна з причин порушення судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / П. Ф. Дудка, Л. О. Стеченко, Т. П. Куфтирева [та ін.] // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині : Матеріали науково-практичної конференції. – Київ, 2003. – С. 30–31.
95. Пендальчук, Н. В. Состояние диффузионной способности легких у больных с различными стадиями ХОЗЛ [Текст] / Н. В. Пендальчук, В. В. Куц, Н. Д. Морская // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 16–18.
96. Перцева, Т. А. Уровень плазменного фибриногена у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в зависимости от фазы заболевания [Текст] / Т. А. Перцева, О. В. Плеханова // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 132–135.
97. Перцева, Т. О. Медико-соціальні аспекти інвалідності при хронічному обструктивному бронхіті [Текст] / Т. О. Перцева, С. С. Паніна, В. М. Концур // Український пульмонологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 12–15.
98. Перцева, Т. О. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Н. А. Саніна // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 12–15.

99. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 1. – С. 22–26.
100. Петрищев, Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия [Текст] / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция ; под ред. Н. Н. Петрищева. - Санкт-Петербург : СПбГМУ, 2003. – С. 4–39.
101. Покровский, В . М . Физиология человека [Текст] : учеб . пособие для студентов медицинских вузов / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – Москва : Медицина. – 2007. – 656 с. – ISBN: 5–225–04729–7.
102. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2008 – 2014 рр. [Текст] / НАМН України, Центр медичної статистики МОЗ України, ДУ «Національний ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». – Київ, 2015. – 42 с.
103. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов [Текст] / [А. Л. Берковский, С. А. Васильев, Л. В. Жердева и др.]. - Москва : НПО «РЕНАМ» 2002. – 28 с.
104. Практическая коагулология [Текст] / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе [и др.] ; под ред. А. И. Воробьева. - Москва : Практическая медицина, 2011. – 192 с. – ISBN: 978–5–98811–165–8.
105. Практичні навички з питань гемостазіології. Навчально- методичний посібник [Текст] / Дзяк Г. В., Перцева Т. О., Кузьміна А. П. [та ін.] – Дніпропетровськ : ІМА-прес, 2011. – 308 с.
106. Прибылов, С. А. Медиаторы эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем [Текст] / С. А. Прибылов,

- А. И. Конопля, С. А. Сироткин // Клиническая медицина. – 2006. – № 11. – С. 20–24.
107. Привалова, Е. В. Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Т. В. Вавилова, Н. А. Кузубова // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 40–45.
108. Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. А. Кузнецова, М. Ф. Киняйкин, Г. И. Суханова, Н. Н. Беседнова // Пульмонология. – 2010. – №1. – С. 106–109.
109. Продукция оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии [Текст] / П. П. Голиков, В. Л. Леманев, Н. Ю. Николаева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2003. – № 2. – С. 28–32.
110. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан активності супероксиддисмутази у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з вторинною імунною недостатністю [Текст] / І. С. Лемко, М. Л. Габор, Д. В. Решетар [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 20–22.
111. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. - 312 с. – ISBN: 5–89084–013–4.
112. Роль С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких [Текст] / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова, П. А. Зубаирова // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 49–55.
113. Румянцев, П. О. Статистические методы анализа в клинической практике (Часть 2). Анализ выживаемости и многомерная статистика

- [Текст] / П. О. Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – №6. – С. 48–56.
114. Савченко, В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких [Текст] / В. М. Савченко // Український пульмонологічний журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–50.
115. Синяченко, О. В. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании [Текст] / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 54–57.
116. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. Е. Чернеховская, Т. А. Федорова, В. Г. Андреев, М. М. Кириллов. – Москва : «Экономика и информатика», 2005. – 192 с. – ISBN: 5–89345–044–1.
117. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. В. Привалова, Н. А. Кузубова, Т. В. Вавилова, О. Н. Титова // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 59–63.
118. Соодаева, С. К. Оксидантная и антиоксидантная системы при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / С. К. Соодаева // Хронические обструктивные болезни легких. – Санкт-Петербург : Невский диалект, 1998. – С. 92–111.
119. Сосновских, И. В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на гемостаз и функцию эндотелия у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза [Текст] / И. В. Сосновских, С. П. Сеницын // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 34–38.
120. Состояние процессов перекисного окисления липидов при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких [Текст] /

С. А. Сюрин, А. Н. Никанов, И. И. Рочева, Д. В. Паньчев // Экология человека. – 2007. – № 4. – С. 13–16.

121. Стан гемореологічної і імунної системи та ефективність фенспіриду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень I та II стадії [Текст] / П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова, О. І. Бодарецька // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 48–51.
122. Тодоріко, А. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці [Текст] / А. Д. Тодоріко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 107–112.
123. Третьак, Н. М. Гематологія : навчальний посібник [Текст] / Н. М. Третьак. – Київ : Зовнішня торгівля, 2005. – 237 с. – ISBN: 966–8517–07–5.
124. Уэст, Дж. Патофизиология органов дыхания. Пер. с англ. Под ред. А. И. Синопальникова [Текст] / Дж. Уэст. – Москва: БИНОМ, 2008. – 232 с. – ISBN: 978–5–95180–272–9.
125. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Український терапевтичний журнал. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
126. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Doctor: журнал для практикующих врачей. – 2004. – № 2. – С. 27–30.
127. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение [Текст] / Ю. И. Фещенко, В. К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 7. – С. 22–25.
128. Фещенко, Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією [Текст] / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 6–7.
129. Фещенко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: Проблемні питання [Текст] / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. – 2005. – № 1 (18). – С. 18–20.

130. Филиппова, О. И. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов (обзор литературы) [Текст] / О. И. Филиппова, А. В. Колосков, А. А. Столица // Трансфузиология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 493–514.
131. Фракціоновані та нефракціоновані гепарини в інтенсивній терапії [Текст] / Г. В. Дзяк, О. М. Клігуненко, В. І. Снісар, В. В. Єхалов ; под ред. академіка Г. В. Дзяка. – Київ : Здоров'я, 2004. – 191 с. – ISBN: 5–311–01344–3.
132. Хаитов, В. А. Иммунология локального и системного воспаления [Текст] / В. А. Хаитов, Е. Ю. Гусев // Аллергология и иммунология. – 2001. – № 5. – С. 6–7.
133. Халафян, А. А. STATISTIC A 6. Статистический анализ данных. Учебник [Текст] / А. А. Халафян. – [3-е изд.] – Москва : ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с. – ISBN: 978–5–9518–0215–6.
134. Хардле, В. Прикладная непараметрическая регрессия [Текст] / В. Хардле ; [пер. с англ.] – Москва : Мир, 1993. – 352 с.
135. ХОБЛ: эпидемиология, факторы риска, профилактика [Текст] / Н. С. Антонов, О. Ю. Стулова, О. Ю. Зайцева [и др.] // Хронические обструктивные болезни легких ; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : БИНОМ, 1998. – С. 66–82.
136. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 96–100.
137. Чесникова, А. И. Анализ динамики показателей системы гемостаза при развитии хронического легочного сердца и сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. И. Чесникова // Известия высших учебных заведений. – 2005. – № 4. – С. 90–94.

138. Чесникова, А. И. Влияние пентоксифиллина на показатели системы гемостаза и реологии крови у больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / А. И. Чесникова, В. П. Терентьев, И. Н. Кошенская // Биомедицина. – 2006. – № 3. – С. 82–85.
139. Чесникова, А. И. Особенности состояния системы гемостаза на этапах развития и прогрессирования хронического легочного сердца [Текст] / А. И. Чесникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (2). – С. 50–56.
140. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 45–48.
141. Шахнович, Р. М. Маркеры воспаления и острый коронарный синдром [Текст] / Р. М. Шахнович // Кардиология СНГ. – 2005. – № 3. – С. 58–66.
142. Швед, М. І. Цитокіновий статус у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень [Текст] / М. І. Швед, О. П. Мазур // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 84–86.
143. Шевченко, О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии [Электронный ресурс] / О. П. Шевченко // Режим доступа : <http://www.ramid.ru/articies/article.php?id=35>. Систем. Требования : Pentium-266 ; 32 Мб RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Название з титул. екрана.
144. Шмелев, Е. И. Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: эволюция взглядов [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2008. – № 5. – С. 108–110.
145. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е. И. Шмелев // Респираторная медицина ; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – С. 597–650. – ISBN: 978-5-9704-0574-1.

146. Шостак, Н. А. Венозные тромбозы факторы риска, стратегия ведения [Текст] / Н. А. Шостак, Н. М. Бабадаева, А. И. Кириенко // Клиницист. – 2007. – № 2. – С. 35–43.
147. Шурыгин, И. А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия [Текст] / И. А. Шурыгин. – Санкт-Петербург : Невский диалект; Москва : БИНОМ, 2000. – 301 с. – ISBN: 5–7989–0163–7, 978–5–7989–0163–0.
148. Экспериментальные и клинические исследования Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. А. Геренг, И. В. Суходоло, Р. И. Плешко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 12–17.
149. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей медицинской практике [Текст] : методические рекомендации / С. В. Колобов, А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц [и др.]. – Москва : ММА им. И. М. Сеченова, 2006. – 31 с.
150. Юдина, Л. В. Хроническое обструктивное заболевание лёгких: не всё так безнадежно [Текст] / Л. В. Юдина // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 10 (245). – С. 8–9.
151. Яковлев, В. Б. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика [Текст] / В. Б. Яковлев, М. В. Яковлева // Российские медицинские вести. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 4–18.
152. Ячник, А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу [Текст] / А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – № 1. – С. 40–43.
153. Ячник, А. І. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності [Текст] / А. І. Ячник,

- A. С. Свінцицький, С. В. Шупер // Український пульмонологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 38–42.
154. Activation of ADP receptors and platelet function [Text] / C. Gachet, B. Hechler, C. Léon [et al.] // *Thromb and Haemost.* – 1997. – Vol. 78 (1). – P. 271–275.
155. Agusti, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know [Text] / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda // *European Respiratory Journal.* – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.
156. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD [Text] / G. C. Donaldson, T. A. R. Seemungal, I. S. Patel [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 1995–2004.
157. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective [Text] / H. Andreassen, J. Vestbo // *European Respiratory Journal.* – 2003. – Vol. 22 (46). – P. 2s–4s.
158. Apoptosis of Neutrophils [Text] / N. A. Maianski, A. N. Maianski, T. W. Kuijpers, D. Roos // *Acta Haematologica.* – 2004. – Vol. 111, № 1-2. – P. 56–66.
159. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59 (7). – P. 574–580.
160. Association of Increased Platelet Volume In Patients of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Clinical Implications [Text] / R. Bansal, H. L. Gupta, A. Goel, M. Yadav // *Journal Indian Academy of Clinical Medicine.* – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 169–172.
161. Barnes, J. P. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms [Text] / J. P. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // *European Respiratory Journal.* – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
162. Barnes, J. P. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases [Text] / J. P. Barnes, I. M. Adcock, K. Ito //

European Respiratory Journal European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 552–563.

163. Barnes, P. J. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments [Text] / P. J. Barnes, S. Pedersen, W. W. Busse // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1998. – Vol. 157 (3), part 2 (Suppl.). – P. s1–s53.
164. Bennett, S. T. Laboratory Hemostasis. A Practical Guide for Pathologists [Text] / S. T. Bennett, Ch. M. Lehman, G. M. Rodgers. - Salt Lake City : Springer Science+Business Media, 2007. – 237 p. – ISBN: 0–387–36838–8, 978–0387–36838–2.
165. Calverley, P. M. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. M. Calverley, J. A. Anderson, B. Celli [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – P. 775–789.
166. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination [Text] / R. Shetty, A. Seddighzadeh, G. Piazza, S. Z. Goldhaber // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. – 2008. – Vol. 26 (1). – P. 35–40.
167. Chung, K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. F. Chung // European Respiratory Journal. – 2001. – Vol. 34. – P. 50s–59s.
168. Colman, R. W. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice [Text] / V. J. Marder, W. C. Aird, J. S. Bennett [et al.] // Philadelphia : Lippincote and Williams. – 2013. – 1578 p. – ISBN: 978–1–60831–906–0.
169. Concentration of soluble intercellular adhesion molecule ICAM-1 in bronhoalveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer [Text] / M. Dabrowska, H. Grubek-Jaworska, J. Domagała-Kulawik [et al.] // International Review of Allergology and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 12 (1). – P. 30–35.
170. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program [Text] / S. Sidneyet, M. Sorel, Jr. Quesenberry [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 2068–2075.

171. Correlates of mortality in elderly COPD patients: Focus on health-related quality of life [Text] / R. Antonelli-Incalzi, C. Pedone, S. Scarlata [et al.] // *Respirology*. – 2009. – Vol. 14 (1). – P. 98–104.
172. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. Lekka, M. Dalamaga, M. Triantafilli [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.
173. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients [Text] / J. P. de Torres, E. Cordoba-Lanus, C. López-Aguilar [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 902–907.
174. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease [Text] / Y. M. van Durme, K. M. Verhamme, A. J. Aarnoudse [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 375–382.
175. DeLong, E. R. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach [Text] / E. R. DeLong, D. M. DeLong, D. L. Clarke-Pearson // *Biometrics*. – 1988. – № 44. – P. 837–845.
176. Dose-response study of inhaled salbutamol powder in chronic air-flow obstruction [Text] / P. A. Corris, E. Neville, S. Nariman, G J Gibson // *Thorax*. – 1983. – Vol. 38 (4). – 292–296.
177. Dose-response to inhaled salbutamol in chronic obstructive airways disease [Text] / C. Teale, J. F. J. Morrison, R. L. Page, S. B. Pearson // *Postgraduate Medical Journal*. – 1991. – Vol. 67 (790). – P. 754–756.
178. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement [Text] / *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1999. – Vol. 159. – P. 321–340.
179. Effect of corticosteroids on hemostasis and pulmonary arterial pressure during chronic obstructive pulmonary disease exacerbation [Text] / E. Kunter,

- A. Ilvan, N. Ozmen [et al.] // *Respiration*. – 2008. – Vol. 75 (2). – P. 145–154.
180. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo [Text] / P. Autio, J. Karjalainen, L. Risteli [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1996. – Vol. 153(3). – P. 1172–1175.
181. Effects of hormones on platelet aggregation [Text] / A. L. Farré, J. Modrego, J. J. Zamorano-León [et al.] // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 18(1). – P. 27–36.
182. Effects of short - term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers [Text] / D. J. Brotman, J. P. Girod, M. J. Garcia [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 90. – P. 3202–3208.
183. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study [Text] / D. A. Mahler, S. Huang, M. Tabrizi, G. M. Bell // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P. 926–934.
184. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Text] / J. Ashitani, H. Mukae, Y. Arimura, S. Matsukura // *Internal Medicine Journal*. – 2002. – Vol. 41. – P. 181–185.
185. Endothelial – coagulative activation during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [Text] / R. Polosa, R. R. Cacciola, G. Prosperini [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93. – 1275–1276.
186. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [Text] / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 (16). – P. 1890–1896.
187. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / Updated. – 2007. – Режим доступа : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport07_0108

.pdf – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.

188. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic Resource] / GOLD, 2013. – Режим доступу : http://www.goldcopd.it/gruppi_lavoro/2013/GOLD%20EXECUTIVE%20SUMMARY.pdf. – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.
189. Godson, C. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocytederived macrophages [Text] / C. Godson, S. Mitchell, K. J. Harvey // *Journal of Immunoljgy*. – 2000. – Vol. 164. – P. 1663–1667.
190. Hansell, A. L. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis [Text] / A. L. Hansell, J. A. Walk, J. B. Soriano // *European Respiratory Journal*. – 2003. – № 22. – P. 809–814.
191. Hill, J. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance [Text] / J. Hill, T. Treasure // *British Medical Journal*. 2007. – Vol. 334 (7602). – P. 1053–1054.
192. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Whittom, J. Jobin, P. M Simard [et al.] // *Medicine & Science in Sports and Exercise*. – 1998. – Vol. 30. – P. 1467–1474.
193. Hodge, S. Alveolas macrophages from subjects with chronie obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagacytose apoptopic airway epithelias cells [Text] / S. Hodge, G. Hodge, R. Sciechitano // *Immunology and Cell Biology*. – 2008. – Vol. 81, № 4. – P. 289–296.
194. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study [Text] / N. R. Anthonisen, J. E. Connett, P. L. Enright [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2002. – Vol. 166 (3). – 333–339.

195. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive bronchitis and haemostasis group [Text] / C. Alessandri, S. Basili, F. Violi [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1994. – Vol. 72 (3). – P. 343–346.
196. IL6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation: a case-control study [Electronic Resource] / D. G. Yanbaeva, M. A. Dentener, M. A. Spruit [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2009. – Режим доступу : <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-23> – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрана.
197. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement [Text] / W. Hochholzer, D. Trenk, H. P. Bestehorn [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48 (9). – P. 1742–1750.
198. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Ren-frew and Paisley prospective population study [Text] / D. J. Hole, G. C. Watt, G. Davey-Smith [et al.] // *British Medical Journal*. – 1996. – Vol. 313 (7059). – P.711–715.
199. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD [Text] / J. D. Maclay, D. A. McAllister, S. Johnston [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66 (9). – P. 769–774.
200. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Piehl-Aulin, I. Jones, B. Lindvall [et al.] // *Respiration*. – 2009. – Vol. 78, № 2. – P. 191–196.
201. Johnson, D. C. Importance of adjusting monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume [Text] / D. C. Johnson // *Respiratory Medicine*. – 2000. – Vol. 94. – P. 28–37.

202. Kaminskaia, G. O. Status of the hemostatic system in patients with chronic lung diseases [Text] / G. O. Kaminskaia, B. A. Serebrianaia, L. V. Kazakova // Problemy tuberkuleza. – 1991. – Vol. 8. – P. 5–8.
203. Karadag, F. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karulc // European Journal of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.
204. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [Text] / A. Hozawa, J. L. Billings, E. Shahar [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130 (6). – P. 1642–1649.
205. MacCallum, P. K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. [Text] / P. K. MacCallum // Thorac. – 2005. – Vol. 2. – P. 34–43.
206. MacNee, W. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / W. MacNee, J. Maclay, D. McAllister // Thorax. – 2008. – Vol. 5. – P. 824–833.
207. Molecular basis for ADP-induced platelet activation: I. Evidence for three distinct ADP receptors on human platelets [Text] / J. L. Daniel, C. Dangelmaier, J. Jin [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – Vol. 273 (4). – P. 2024–2029.
208. Mortality in COPD: role of comorbidities [Text] / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // European Journal of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 2. – P. 1245–1257.
209. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke [Text] / S. R. Rutgers, D. Postma, H. Ten [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 12–18.
210. Optimal cut-point and its corresponding youden index to discriminate individuals using pooled blood samples [Text] / E. F. Schisterman, N. J. Perkins, A. Liu [et al.] // Epidemiology. – 2005. – № 16. – P. 73–81.

211. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis [Text] / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – Vol. 294 (14). – P. 1799–1809.
212. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. Cella, A. Sbarai, G. Mazzaro [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis and Hemostasis*. – 2001. – Vol. 7 (3). – P. 205–208.
213. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Bellotto, F. Tona [et al.] // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.
214. Platelet aggregation in allergic reactions [Text] / A. G. Palma-Carlos, M. L. Palma-Carlos, M. C. B Santos, J. R. C. de Sousa // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 1991 – Vol. 94. – P. 251–253.
215. Prethrombotic state and efficacy of anticoagulation of patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / X. Y. Hu, Y. Li, Y. C. Du, J. Y. Xu // *International Journal of Respiration*. – 2009. – Vol. 29. – P. 519–522.
216. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations [Text] / D. Mispelaere, J. C. Glerant, M. Audebert [et al.] // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2002. – Vol. 19. – P. 415–423.
217. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors [Text] / I. Tillie-Leblond, C. H. Marquette, T. Perez [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 144. – P. 390–396.
218. Rana, J. S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women [Text] / J. S. Rana, M. A. Mittleman, J. Sheikh // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2478–2484.
219. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention [Text] / P. M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 363–369.

220. Rizkallah, J. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis [Text] / J. Rizkallah, S. F. Man, D. D. Sin // *Chest*. – 2009. – Vol. 135 (3). – 786–793.
221. Schonhofer, B. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. Schonhofer, D. Kohler // *Respiration*. – 1998. – Vol. 65. – P. 173–177.
222. Sin, D. D. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature [Text] / D. D. Sin, L. Wu, S. F. Man // *Chest*. – 2005. – № 127. – P. 1952–1959.
223. Sin, D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? [Text] / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.
224. Singh, S. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. Singh, Y. K. Loke, C. D. Furberg // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Vol. 300 (12). – P. 1439–1450.
225. Spencer, F. A. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism [Text] / F. A. Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // *Journal of General Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 21. – P. 722–727.
226. Stable analogues of prostacyclin and thromboxane A₂ display contradictory influences on atherosclerotic properties of cells cultured from human aorta. The effect of calcium antagonists [Text] / S. E. Akopov, A. N. Orekhov, V. V. Tertov [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1988. – Vol. 72. – P. 245–248.
227. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension [Text] / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak, R. Tkacova // *Chest*. – 2006. – Vol. 130. – P. 326–333.

228. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study [Text] / T. M. Eagan, T. Ueland, P. D. Wagner [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – P. 540–548.
229. Tapson, V. F. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / V. F. Tapson // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2005. – Vol. 2 (1). – P. 71–77.
230. The Association Between Blood Coagulation Activity and Lung Function: A Population-Based Study [Electronic Resource] / A. W. Fogarty, S. A. Lewis, T. M. McKeever [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5 (11). – P. e15014. – Режим доступу : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015014> – Систем. вимоги: Pentium-266 ; 32 Mb RAM ; CD-ROM Windows 98/2000/NT/XP. - Назва з титул. екрана.
231. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD [Text] / R. Sabit, P. Thomas, D. J. [et al.] // *Chest*. – 2010. – Vol. 138 (1). – P. 47–51.
232. The study of prethrombotic state in patients with chronic respiratory failure study [Text] / Z. H. Jiang, Y. W. Lv, H. Y. Sang [et al.] // *Chinese Journal of Emergency Medicine*. – 2007. – Vol. 16. – P. 75–77.
233. Tsuji, T. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema [Text] / T. Tsuji, K. Aoshiha, A. Am. Nagai // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 174. – P. 886–893.
234. Tuder, R. Molecular multitasking in the airspace : alpha1-antitrypsin takes on thrombin and plasmin [Text] // R. Tuder, I. Petrache // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007. – Vol. 37 (2). – P. 130–134.
235. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD / H. Gunen, G. Gulbas, E. In [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – P. 1243–1248.
236. Voelkel, N. F. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. F. Voelkel, C. D. Cool // *European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 46. – P. – 28–32.

237. Wouters, E. F. Chronic obstructive pulmonary disease: systemic effects of COPD [Text] / E. F. M. Wouters // *Thorax*. – 2002. – Vol. 57. – P.1067–1070.
238. Wouters, E. F. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations [Text] / E. F. Wouters, K. H. Groenewegen, M. A. Dentener, J. H. Vernooy // *Thorac*. – 2007. – Vol. 4 (8). – P. 626–634.
239. Wright, J. L. Vasoactive mediators and pulmonary hypertension after cigarette smoke exposure in the guinea pig [Text] / J. L. Wright, H. Tai, A. Churg // *Journal of Applied Physiology*. – 2006. – Vol 100 (2). – P. 672–678.
240. Wu, K. K. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. [Text] / K. K. Wu, J. C. Hoak // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 924–926.
241. Youden, W.J. Index for rating diagnostic tests [Text] / W. J. Youden // *Cancer*. – 1950. – № 3. – P. 32–35.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА 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 CopernicusTM, 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 CopernicusTM.*
3. Перцева, Т. О. 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 CopernicusTM.

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 CopernicusTM.*
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 CopernicusTM.*
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 наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 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 наукових доповідей науково-практичної конференції, м. Дніпропетровськ, 14–15 травня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 97–99.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на:

- на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання внутрішньої медицини», м. Дніпропетровськ, 14 – 15 травня 2015 р., усна доповідь та опубліковані двоє тез у збірнику конференції;
- на XV науковій конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки», м. Дніпропетровськ, 16 квітня 2015 р., усна доповідь;
- на 24-му щорічному конгресі Європейського Респіраторного Товариства (European Respiratory Society), м. Мюнхен, 6 – 10 вересня 2014 р., усна доповідь та опубліковані тези у збірнику конференції. Автором отримано золотий грант для представлення результатів наукових досліджень та участі у роботі XXIV Конгресу Європейського Респіраторного Товариства.
- на 25-му щорічному конгресі Європейського Респіраторного Товариства (European Respiratory Society), м. Амстердам, 26 – 30 вересня 2015 р., опубліковані тези у збірнику конференції.

КОПІ АКТИВ ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Комунального закладу
«Дніпропетровська шоста міська клінічна
лікарня» Дніпропетровської обласної ради»
О. Є. Сірий
_____ 2015 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики порушень гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у фазу загострення патологічного процесу».
2. **Установа-розробник:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, тел.27-99-66.
Укладачі: Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
3. **Джерело інформації:** Перцева Т.О. 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.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», з 01.07.2015 по 30.10.2015 р.
5. **Ефективність впровадження:** застосування способу діагностики порушень гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у фазу загострення патологічного процесу дозволяє підвищити якість ведення хворих шляхом ранньої діагностики порушень гемостазу, що дозволить, в свою чергу, призначати більш адекватну терапію задля запобігання розвитку фатальних наслідків дисбалансу згортальної системи крові.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча терапевтичним відділенням
з пульмонологічними койками

30.10 2015р.

 В. А. Татаренко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



О. Є. Сірий
2015 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень».
- 2. Установа-розробник:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, тел.27-99-66.
Укладачі: Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
- 3. Джерело інформації:** Пат. 101836 U Україна МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень / заявники та патентовласники Державний заклад “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, В. Г. Яковлева (Україна). – № у 2015 07246, заявлений 20.07.2015, опублікований 25.09.2015, Бюл. № 18.
- 4. Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення КЗ «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», з 01.10.2015 по 16.11.2015 р.
- 5. Ефективність впровадження:** підвищена якість ведення хворих на ХОЗЛ завдяки ранній діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу.
- 6. Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:
Завідуюча терапевтичним відділенням
з пульмонологічними койками

16.11 2015р.

В. А. Татаренко

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Комунального закладу

«Дніпропетровська міська
клінічна лікарня № 9»

Дніпропетровської обласної ради»

О. П. Фінкова

2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень».
2. **Установа-розробник:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, тел. 27-99-66. Укладачі: Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
3. **Джерело інформації:** Пат. 101836 U Україна МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень / заявники та патентовласники Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», В. Г. Яковлева (Україна). – № у 2015 07246, заявлений 20.07.2015, опублікований 25.09.2015, Бюл. № 18.
4. **Де і коли впроваджено:** терапевтичне відділення КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 9» Дніпропетровської обласної ради», з 01.10.2015 по 16.11.2015 р.
5. **Ефективність впровадження:** підвищена якість ведення хворих на ХОЗЛ завдяки ранній діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу.
6. **Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідуюча терапевтичним відділенням

16.11. 2015р.

А. В. Кондратьєва

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
 КПЗ Чернівецької області
 Художко
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 “19” 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. ДЗ “Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров’я України” (вул. Дзержинського, 9; м. Дніпропетровськ, 49044); автори – Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
3. Джерело інформації : Пат. 101836 U Україна МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень / заявники та патентовласники Державний заклад “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, В. Г. Яковлева (Україна). – № у 2015 07246, заявлений 20.07.2015, опублікований 25.09.2015, Бюл. № 18.
4. Впроваджено за ДПВ: Національний лікувально-профілактичний заклад Чернівецької області
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 1.10 по 19.11 2015 р.
6. Загальна кількість випадків: 25
7. Ефективність впровадження:
 Очікувані: підвищити якість ведення хворих на ХОЗЛ завдяки ранній діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу.

Фактичні: застосування способу дозволило діагностувати порушення тромбоцитарної ланки гемостазу на ранній стадії

Область застосування методу: а) лікувально-профілактична робота

б) педагогічний процес

в) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження

(підпис)

(ПІБ)

“19”

2015 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень.
2. ДЗ “Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України” (вул. Держинського, 9; м. Дніпропетровськ, 49044); автори – Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
3. Джерело інформації : Пат. 101836 U Україна МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень / заявники та патентовласники Державний заклад “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”, В. Г. Яковлева (Україна). – № у 2015 07246, заявлений 20.07.2015, опублікований 25.09.2015, Бюл. № 18.
4. Впроваджено за ДПВ: *Терапевтичне відділення Чернігівської міської лікарні №2 Чернігівської міської Ради*
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з 1.10 по 15.11 2015 р.
6. Загальна кількість випадків: 15
7. Ефективність впровадження:
Очікувані: підвищити якість ведення хворих на ХОЗЛ завдяки ранній діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу.

Фактичні: *підвищена якість ведення хворих на ХОЗЛ, рання діагностика порушення гемостазу*

Область застосування методу: а) лікувально-профілактична робота
б) педагогічний процес
в) наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Немає

Відповідальний за впровадження

[Підпис]
(підпис)

Савицька Н. І.
(ПІБ)

“ 15 ” 11 2015 р.

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»
академік НАМН України
д. мед. наук., професор Г. В. Дзяк

“ 16 ”

2015 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень».
- 2. Установа-розробник:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, тел.27-99-66.
Укладачі: Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
- 3. Джерело інформації:** Пат. 101836 U Україна МПК А61В 1/267, А61В 6/00, G01N 33/48. Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень / заявники та патентовласники Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», В. Г. Яковлева (Україна). – № у 2015 07246, заявлений 20.07.2015, опублікований 25.09.2015, Бюл. № 18.
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», у педагогічний процес з 01.10.2015 по 16.11.2015 р.
- 5. Ефективність впровадження:** підвищена якість ведення хворих на ХОЗЛ завдяки ранній діагностиці порушень тромбоцитарної ланки гемостазу.
- 6. Зауваження:** немає

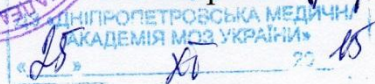
Відповідальний за впровадження:
відповідальний за навчальний процес
к. мед. н., доцент

16.11

2015р.



Г. В. Кіресва



“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Ректор ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»
академік НАМН України
д. мед. наук., професор Г. В. Дзяк
“ 30 ” _____ 2015 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА
МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб удосконалення діагностики порушень гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у фазу загострення патологічного процесу».
- 2. Установа-розробник:** ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9, тел. 27-99-66. Укладачі: Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна, В. Г. Яковлева.
- 3. Джерело інформації:** Перцева Т.О. 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.
- 4. Де і коли впроваджено:** кафедра внутрішньої медицини 1 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», у педагогічний процес з 01.07.2015 по 30.10.2015 р.
- 5. Ефективність впровадження:** застосування способу діагностики порушень гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у фазу загострення патологічного процесу дозволяє підвищити якість ведення хворих шляхом ранньої діагностики порушень гемостазу, що дозволить, в свою чергу, призначати більш адекватну терапію задля запобігання розвитку фатальних наслідків дисбалансу згортальної системи крові.
- 6. Зауваження:** немає

Відповідальний за впровадження:
відповідальний за навчальний процес
к. мед. н., доцент

30.10

2015р.



Т. В. Кіреєва





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101836** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61B 1/267 (2006.01)

A61B 6/00

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 07246**
(22) Дата подання заявки: **20.07.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.09.2015**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2015, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
**Перцева Тетяна Олексіївна (UA),
Конопкіна Людмила Іванівна (UA),
Яковлева Вікторія Геннадіївна (UA)**
(73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
"ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ",
вул. Севастопольська, 19, м.
Дніпропетровськ, 49005 (UA),
Яковлева Вікторія Геннадіївна,
вул. С. Ковалевської, 57, кв. 56, м.
Дніпропетровськ, 49087 (UA)**

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики порушень тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень включає забір крові та загально-клінічні дослідження. Як загально-клінічні дослідження вимірюють кількість тромбоцитів і проводять оцінку адгезійних властивостей тромбоцитів за індексом адгезивності тромбоцитів (ІАТ), при значенні якого вище 40 % діагностують порушення тромбоцитарної ланки гемостазу в бік гіперагрегації.

UA 101836 U