

O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson et al. // N Engl J Med. – 2003. – 348. – P. 994–1004.

11. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study / M. Talpaz, R.T. Silver, B.J. Druker et al // Blood. – 2002. – 99. – P. 1928–1937.

12. Sneed T.B. Kantarjian H.M., Talpaz M. et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase / T.B. Sneed, H.M. Kantarjian, M. Talpaz // Cancer 2004. – 100. – P. 116–121.

*Перехрестенко Т.П.*

**Влияние возраста, пола пациентов, количества лейкоцитов и размеров селезенки на формирование ответа при лечении иматинибом больных хронической миелоидной лейкемией**

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины»

**Резюме.** На сегодняшний день окончательно не определены факторы неблагоприятного прогноза при формировании оптимального, субоптимального ответа и неэффективности лечения при применении больным ХМЛ иматиниба. Целью исследования было определение влияния возраста и пола больных на формирование различных уровней ответа при лечении иматинибом, а также выявление их зависимости от инициального количества лейкоцитов и размеров селезенки пациентов с ХМЛ. В исследовании принимали участие 447 больных ХМЛ, которые лечились иматинибом. Определение уровней ответа, а именно оптимального, субоптимального ответа и неэффективности лечения, проводилось согласно критериям ELN, update 2010. На основании проведенных нами исследований показано, что на формирование ответа при лечении иматинибом не влияет возраст пациентов, пол больных может играть определенную роль при формировании субоптимального ответа и неэффективности терапии. Больные с субоптимальным ответом на лечение и неэффективностью терапии имеют статистически значимую разницу по показателям количества лейкоцитов и размеров селезенки по сравнению с группой пациентов, которые достигли оптимального ответа. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о влиянии инициального количества лейкоцитов, размеров селезенки на формирование ответа на лечение иматинибом больных ХМЛ, а также

пола больных на формирование субоптимального ответа на 6-й и 12-й мес. терапии и неэффективности терапии на 12-й и 18-й мес. и демонстрируют отсутствие связи между уровнем ответа и возрастом больных.

**Ключевые слова:** хроническая миелоидная лейкемия, иматиниб, возраст, пол, число лейкоцитов, размер селезенки.

*T.P. Perekhrestenko*

**Influence of Age, Gender, Number of Leukocytes and Spleen Size on Response Formation during Imatinib Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia**

The Department of Hemic System Diseases (the Head of the Department – Professor N.M. Tretiak)

SI "Institute of Hematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine"

**Abstract.** Nowadays factors of poor prognosis in the formation of an optimal, suboptimal response and treatment failure in the application of imatinib for CML patients have not been identified yet. The objective of the study was to determine the influence of age and gender on the formation of different levels of response in the imatinib treatment and to identify their dependence on an initial white blood cell count and spleen size in patients with CML. The study involved 447 patients with CML who were treated with imatinib. Determination of response levels, such as optimal, suboptimal response and treatment failure, was conducted according to the criteria ELN, update 2010. Our study showed that the formation of a response in the imatinib treatment did not affect patient's age. Gender may play a role in the formation of a suboptimal response and treatment failure. Patients with suboptimal response to treatment and treatment failure had a statistically significant difference in terms of the leukocytes number and spleen size in comparison with a group of patients who achieved an optimal response. Thus, our findings suggested the influence of the initial leukocytes number, spleen size on the formation of a response to imatinib treatment of CML patients. Gender of the patients had an influence on the formation of suboptimal response at 6th and 12th months therapy and treatment failure at the 12th and 18th months and showed no correlation between the level of response and the age of patients.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, imatinib, age, gender, number of leukocytes, spleen size.

Надійшла 13.04.2015 року.

УДК 616.24–007.272–036.1–002.1:616.151.5–005.3

*Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Яковлева В.Г.*

**Стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з тяжким перебігом захворювання**

Кафедра факультетської терапії та ендокринології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія, м. Дніпропетровськ, Україна

E-mail: [toryriz@vandex.ru](mailto:toryriz@vandex.ru)

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення стану коагуляційного гемостазу у хворих з важким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у стабільну фазу захворювання шляхом комплексної оцінки параметрів коагулограми, а також визначення характеру порушень коагуляції і залежності цих змін від виразності системного запалення та одержуваної терапії.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 25 хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, тобто з рівнем  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  належної величини, з яких 14 (56,0%) пацієнтів отримували планову базисну терапію відповідно до стадії захворювання, включається інгаляційний глюкокортикостероїд (ІГКС), а 11 (44,0%) – не приймали ІГКС або приймали ліки нерегулярно або приймали ІГКС в неадекватній дозі. Всім хворим було визначено показники коагуляції зовнішнього (протромбіновий індекс (ПІ), протромбінове відношення (ПВ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)), внутрішнього (активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)) шляхів згортання крові, а також параметри прокоагуляційної ланки гемостазу (тромбіновий час

(ТЧ), рівень фібриногену (ФГ)) і антикоагулянтної системи крові (рівень антитромбіну III (АТ III)). Рівень С-реактивного протеїну (СРП) плазми крові був визначений в якості маркера системного запалення у всіх обстежених.

**Результати.** Хворі ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, які не отримували відповідну стадії захворювання терапію, мали більш виражені зміни ПІ, ПВ і МНВ ( $109,4 \pm 2,6\%$ ,  $0,91 \pm 0,02$  і  $0,89 \pm 0,02$  відповідно) у бік гіперкоагуляції, порівняно як з показниками хворих, терапія яких відповідала тяжкості захворювання ( $96,2 \pm 6,4\%$ ,  $1,04 \pm 0,07$  і  $1,05 \pm 0,06$  відповідно), так і з показниками практично здорових обстежених ( $96,8 \pm 2,4\%$ ,  $1,03 \pm 0,02$  і  $1,04 \pm 0,03$  відповідно). Рівні АЧТЧ, ТЧ, ФГ та АТ III в підгрупах були ідентичними показникам контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Рівень СРП сироватки крові хворих, які не отримували адекватну дозу ІГКС, за критерієм Манна-Уїтні був достовірно вищим за показник як практично здорових обстежених ( $p < 0,01$ ), так і хворих, терапія яких включала ІГКС ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Хворі на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання,

які не отримували достатню терапію ІГКС мають більш виразні прояви порушення коагуляційної ланки гемостазу по зовнішньому шляху згортання крові в бік гіперкоагуляції які, ймовірно, пов'язані з проявами більш виразної системної запальної реакції.

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, коагуляція.*

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Бронхіальна обструкція, яка є основною патогенетичною ланкою при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), може призводити до артеріальної гіпоксії, у відповідь на яку виникає компенсаторна стимуляція еритропоєзу та підвищення рівня гематокриту, що призводить до порушення мікроциркуляції [1, 6, 8]. Розвиток гіперкапнії, гіпокаліємії та респіраторного ацидозу, які супроводжують цей процес, поглиблює дестабілізацію коагуляційної ланки гемостазу [1, 2, 4, 6].

З іншого боку, зміни у системі гемостазу у хворих на ХОЗЛ тісно пов'язують із запаленням у дистальних відділах дихальних шляхів [7, 13, 14]. 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) [12, 13, 14]. Так, С-реактивний протеїн (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 судинним ендотелієм, а, відповідно, і поглиблювати порушення коагуляційних властивостей крові [14].

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 [9], були достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб [3]. 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 [5, 11]. Так, Е. В. Привалова [5] вказує на те, що з наростанням клінічної симптоматики і вентиляційних порушень у пацієнтів з ХОЗЛ відзначалось посилення агрегаційної активності тромбоцитів, при цьому стан коагуляційної ланки гемостазу автором вивчений не був.

Важливим питанням залишається вивчення порушень на різних рівнях коагуляційної ланки гемостазу у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ, які складають особливу групу ризику щодо розвитку фатальних наслідків, а також впливу на ці порушення препаратів базисної терапії, зокрема інгалаційних глюкокортикостероїдів (ІГКС).

**Метою** проведеного нами дослідження було вивчення стану коагуляційного гемостазу у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання шляхом комплексної оцінки параметрів коагулограми, а також визначення характеру порушень коагуляції і залежності цих змін від виразності системного запалення та одержуваної терапії.

### Матеріал і методи дослідження

У дослідження було включено 25 хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання, тобто з рівнем  $ОФВ_1 < 50\%$  належної величини ( $ОФВ_1 = 38,5 \pm 7,6\%$  належного, чоловіків було 21 (84,0%), жінок – 4 (16,0%), середній вік склав  $65,3 \pm 7,4$  років, рівень індексу пачка/рік –  $31,9 \pm 11,6$ ), які склали основну групу спостереження. Формування діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року. До обстеження не залучались хворі з тяжкою серцево-судинною патологією в анамнезі та на момент обстеження, тяжкою серцевою недостатністю, тромбоемболіями в анамнезі на тлі венозної недостатності нижніх кінцівок, онкологічними захворюваннями в анамнезі та на момент обстеження, ожирінням.

Хворі основної групи залежно від отримуваної терапії були розподілені на 2 підгрупи. До підгрупи 1 увійшло 14 (56,0%) хворих, які отримували планову базисну терапію відповідно до захворювання (ІГКС,  $\beta_2$ -адреноміметик тривалої дії та/ або холінолітик тривалої дії, а також короткодіючий  $\beta_2$ -адреноміметик за потребою). Рівень  $ОФВ_1$  у підгрупі 1 склав  $35,4 \pm 8,5\%$  належного, чоловіків було 12 (85,7%), жінок – 2 (14,3%), середній вік склав  $65,2 \pm 9,1$  років, рівень індексу пачка/рік –  $32,1 \pm 10,3$ . До підгрупи 2 увійшло 11 (44,0%) хворих, які не отримували відповідну базисну терапію відповідно до захворювання (не приймали ІГКС, приймали ліки нерегулярно, приймали ІГКС у неадекватній дозі). У підгрупі 2 рівень  $ОФВ_1$  склав  $42,7 \pm 4,8\%$  належного, чоловіків було 9 (81,8%), жінок – 2 (18,2%), середній вік склав  $65,5 \pm 5,4$  років, рівень індексу пачка/рік –  $31,8 \pm 14,2$ .

Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

До контрольної групи увійшли 10 практично здорових осіб, які співставлялися за віком та статтю (середній вік –  $55,3 \pm 4,0$  років; чоловіків було 8 (80,0%), жінок – 2 (20,0%)), без значущих патологічних змін, у тому числі з боку бронхолегеневої та серцево-судинної систем.

Вентиляційна функція легень оцінювалась за рівнями об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ) у відсотках належної величини та співвідношенням  $ОФВ_1$ /форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) шляхом проведення комп'ютерної спірометрії вранці натще на апараті «Master Screen Body/Diff» («Jaeger», Німеччина). Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення  $ОФВ_1$  (мл) після інгалювання 400 мкг короткодіючого  $\beta_2$ -агоніста (сальбутамолу).

Усім хворим визначались рівні основних показників коагуляції. Оцінка зовнішнього шляху коагуляційного гемостазу була проведена шляхом визначення протромбінового індексу (ПІ), підвищення якого вказує на схильність до гіперкоагуляції, а також протромбінового відношення (ПВ) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), рівень якого характеризує здатність крові до коагуляції і є ключовим щодо визначення ефективності згортальної системи крові. Зниження рівнів двох останніх показників коагуляційного каскаду вказує на гіперкоагуляційні порушення крові.

Для оцінки внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду було визначено рівень активованого часткового тромбoplastичного часу (АЧТЧ). Для оцінки активності прокоагулянтної ланки гемостазу був визначений рівень тромбінового часу (ТЧ), зниження якого вказує на схильність крові до гіперкоагуляції. Рівень ТЧ дає загальну характеристику спільного етапу згортання крові та не залежить від активності ані зовнішньої, ані внутрішньої ланок коагуляції, але пов'язаний зі станом антикоагулянтної системи та концентрацією фібриногену (ФГ), рівень якого також був визначений.

Оцінка активності антикоагуляційної системи проводилась шляхом визначення рівня антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), який є найбільш важливим кофактором антизгортальних механізмів крові.

У всіх пацієнтів була визначена кількість тромбоцитів периферійної крові для виключення можливості впливу порушення концентрації кров'яних пластинок на показники гемостазу.

Також у якості маркера системного запалення усім обстеженим був визначений рівень СРП плазми крові (мг/л) імунотурбодиметричним методом [10].

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Параметри коагулограми, які характеризують зовнішній шлях згортання крові (ПІ, ПВ та МНВ), в основній групі та у підгрупі 1 достовірно не відрізнялись від показників контрольної групи, втім у підгрупі 2 достовірно відрізнялись від показників практично здорових осіб (табл. 1).

Так, у підгрупі 2 рівень ПІ був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) за показник як у підгрупі 1, так і у контрольній групі, тоді як рівень ПВ був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), порівняно з контрольною групою, хоча і не відрізнявся від рівня показника у підгрупі 1.

Щодо рівня МНВ, який є основним параметром, що характеризує активність протромбінового комплексу, було виявлено достовірне зниження його у підгрупі 2, порівняно

**Таблиця 1. Рівні ПІ, ПВ та МНВ у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (M±m)**

Групи та підгрупи обстежених	Показник		
	ПІ (%)	ПВ	МНВ
Основна група (n=25):	101,9±8,2	0,98±0,08	0,98±0,09
- підгрупа 1 (n=14)	96,2±6,4 <sup>#</sup>	1,04±0,07	1,05±0,06 <sup>#</sup>
- підгрупа 2 (n=11)	109,4±2,6 <sup>*</sup>	0,91±0,02 <sup>*</sup>	0,89±0,02 <sup>#*</sup>
Контрольна група (n=10)	96,8±2,4	1,03±0,02	1,04±0,03

Примітки: \* – достовірна різниця показника ( $p < 0,05$ ) між підгрупою хворих та контрольною групою; # – достовірна різниця показника ( $p < 0,05$ ) між підгрупами хворих

із рівнем як у підгрупі 1, так і у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Рівень АЧТЧ, який є багатостороннім тестом для оцінки порушень на рівнях внутрішньої та спільної ланок коагуляційного каскаду, як у основній групі (23,2±4,2 с), так і у підгрупах 1 та 2 (22,0±3,8 та 24,6±4,4 с відповідно) достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи (25,6±2,4 с) ( $p > 0,05$ ). Рівень АЧТЧ у підгрупі 1 був ідентичним до показника підгрупи 2. Отримані нами дані свідчать про те, що у хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання переважно змінюються рівні факторів коагуляційного каскаду, які характеризують зовнішній шлях згортання крові.

Рівень ФГ як у основній групі (3,5±0,8 г/л), так і у підгрупах 1 та 2 (3,6±0,9 та 3,3±0,8 г/л відповідно) також достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи (3,1±0,5 г/л) ( $p > 0,05$ ).

Рівень ТЧ як у основній групі (16,7±1,1 с), так і в підгрупах 1 та 2 (17,0±1,1 та 16,3±1,2 с відповідно) статистично достовірно не відрізнявся від рівня показника контрольної групи (16,2±1,1 с) ( $p > 0,05$ ). Нормальний рівень ТЧ на фоні зниженого рівня МНВ у хворих підгрупи 2 можна пояснити тим, що, імовірно, запальні реакції, що розвиваються у хворих на ХОЗЛ, можуть призводити до зсувів у системі гемостазу у бік гіперкоагуляції за рахунок впливу на фактори системи гемостазу які є і реактантами процесів запалення.

Щодо рівня АТ ІІІ, який характеризує активність антикоагуляційної системи крові, достовірної різниці його у основній групі (96,6±14,1%) та у підгрупах 1 і 2 (98,3±14,1 та 94,3±15,2% відповідно), порівняно з показником контрольної групи (103,3±4,1%), виявлено не було ( $p > 0,05$ ). Рівень АТ ІІІ підгрупи 1 також був ідентичним до показника підгрупи 2. Отримані нами результати свідчать про відсутність

реакції антикоагуляційної системи на порушення в системі коагуляційного гемостазу, підтверджується даними й інших авторів [3, 7].

Рівень тромбоцитів у периферійній крові хворих на ХОЗЛ як в основній групі (236,6±47,6 x 10<sup>9</sup>/л), так й у підгрупах 1 та 2 (236,8±52,9 та 236,3±44,8 x 10<sup>9</sup>/л відповідно) були ідентичними до показника контрольної групи (238,70±49,0 x 10<sup>9</sup>/л). У підгрупах рівень тромбоцитів також не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

Рівень СРП сироватки крові у основній групі був достовірно вищим, порівняно з рівнем показника контрольної групи за критерієм Манна–Уїтні (U=3,63;  $p < 0,01$ ). У підгрупі 1 рівень СРП був вищий за рівень показника контрольної групи (U=2,48;  $p = 0,01$ ), але нижчим за рівень показника підгрупи 2 (U=-1,98;  $p = 0,04$ ), у якій рівень показника також був вищим за рівень показника контрольної групи (U=2,22;  $p < 0,01$ ). Медіани, квартилі та викиди рівня СРП по підгрупах представлені на (рис. 1).

Такі зміни вказують на схильність до розвитку системної запальної реакції у хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, порівняно із практично здоровими особами. Прояви системної запальної реакції були більш виразним у хворих, які не отримували адекватну терапію ІГКС.

Таким чином, зміни у бік гіперкоагуляції крові у хворих підгрупи 2, ймовірно, виникають через відсутність у їх терапії ІГКС, які, впливаючи на запальну реакцію у легеневій тканині, можуть зменшувати прояви системного запалення та його вплив на плазмові фактори згортання крові, і, отже, сприяти стабілізації коагуляційних порушень.

## Висновки

1. У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання спостерігаються порушення коагуляційної ланки гемостазу у бік гіперкоагуляції, переважно по зовнішньому шляху згортання крові.
2. Хворі на ХОЗЛ з тяжким перебігом захворювання, які не отримують адекватну терапію ІГКС, мають більш виразні прояви порушення коагуляційної ланки гемостазу, які, ймовірно, пов'язані з більш виразною системною запальною реакцією.

## Перспективи подальших досліджень

Рання діагностика та пошук шляхів корекції порушень на різних рівнях гемостазу у хворих на ХОЗЛ дозволить запобігти розвитку фатальних наслідків порушень коагуляції крові та підвищити ефективність реабілітації цієї категорії пацієнтів.

## Література

1. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце / В. К. Гаврисюк, А. И. Ячник. – Киев, 1997. – 96 с.
2. Гуменюк Н. И. Влияние реосорблякта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневецкая // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
3. Дзюблик Я. А. Особенности нарушения системы гемостазу у больных пожилого возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями легких / Я. А. Дзюблик, Н. А. Морозова, Т. В. Яхница [та ін.] // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 58–61.
4. Ковальчук Т. А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией / Т. А. Ковальчук, М. А. Шо-

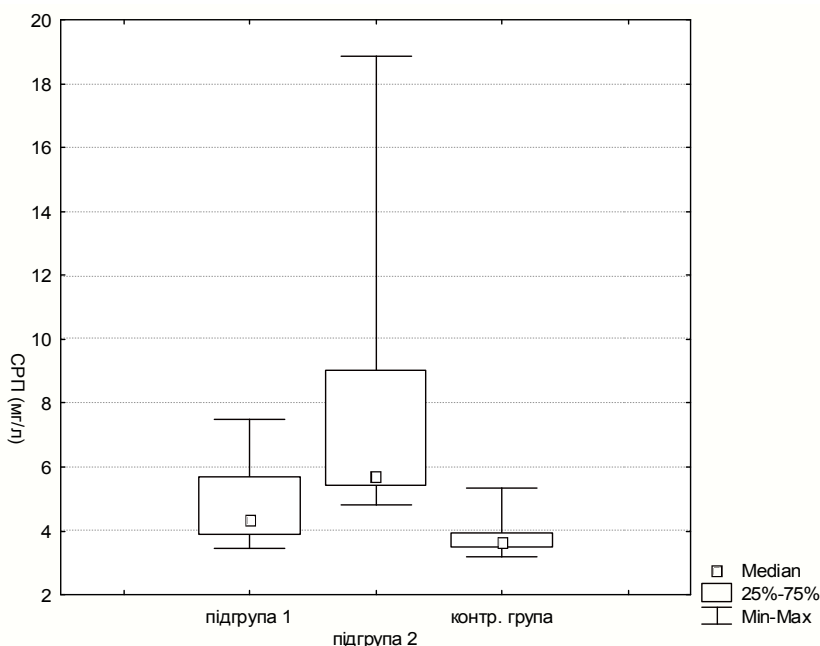


Рис. 1. Рівень СРП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання

хова // Украинский пульмонологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 204–208.

5. Привалова Е. В. Современные возможности мониторинга и подбора антиагрегантной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. В. Привалова, Н. А. Кузубова, Т. В. Вавилова, [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 59–63.

6. Синяченко О. В. Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании / О. В. Синяченко, Ю. М. Гольденберг, В. Н. Костина // Кровообращение и гемостаз. – 2006. – №3. – С. 54–57.

7. Якушева Э. В. Гемокоагуляционные сдвиги при хронической обструктивной болезни легких / Э. В. Якушева, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 160.

8. Cella G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.

9. Joppa P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130. – P. 326–333.

10. Larrea L. Determination of C-reactive protein by an improved turbidimetric assay on Boehringer Mannheim. Hitachi analysis systems / L. Larrea // Klin. Lab. — 1993. — Vol. 39. — P. 55–62.

11. Lekka A. Correlation of coagulation markers, platelet parameters and respiratory indexes in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Lekka, M. Dalamaga, M. Triantafylli [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93. – P. 409.

12. Ridker P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 363–369.

13. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? / D. D. Sin, S. F. Man // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

14. Verma S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S.H. Li, M.V. Badiwala [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105( 16). – P. 1890–1896.

*Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Яковлева В.Г.*

**Состояние коагуляционного звена гемостаза у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с тяжелым течением заболевания**

Кафедра факультетской терапии и эндокринологии  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепропетровск, Украина

E-mail: [toryriz@yandex.ru](mailto:toryriz@yandex.ru)

**Резюме.** Целью исследования было изучение состояния коагуляционного гемостаза у больных с тяжелым течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в стабильную фазу заболевания путем комплексной оценки параметров коагулограммы, а также определение характера нарушений коагуляции и зависимости этих изменений от выраженности системного воспаления и получаемой терапии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 25 больных ХОЗЛ с тяжелым течением заболевания, то есть с уровнем ОФВ<sub>1</sub> < 50% должной величины, из которых 14 (56,0%) пациентов получали плановую базисную терапию согласно стадии заболевания, включающую ингаляционный ГКС (ИГКС), а 11 (44,0%) – не принимали ИГКС, либо принимали лекарства нерегулярно, либо принимали ИГКС в неадекватной дозе. Всем больным были определены показатели коагуляции внешнего (протромбиновый индекс (ПИ), протромбиновое отношение (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО)), внутреннего (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) путей свертывания крови, а также параметры прокоагуляционного звена гемостаза (тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена (ФГ)) и антикоагулянтной системы крови (уровень антитромбина III (АТ III)). Уровень С-реактивного протеина (СРП) плазмы крови был определен

в качестве маркера системного воспаления всем обследованным.

**Результаты.** Больные ХОЗЛ с тяжелым течением заболевания, которые не принимали соответствующую стадии заболевания терапию, имели более выраженные изменения ПИ, ПВ и МНО (109,4±2,6%, 0,91±0,02 и 0,89±0,02 соответственно) в сторону гиперкоагуляции по сравнению как с показателями больных, терапия которых соответствовала тяжести заболевания (96,2±6,4%, 1,04±0,07 и 1,05±0,06 соответственно), так и с показателями практически здоровых обследованных (96,8±2,4%, 1,03±0,02 и 1,04±0,03 соответственно). Уровни АЧТВ, ТВ, ФГ или АТ III в подгруппах были идентичными показателям контрольной группы (p>0,05). Уровень СРП сыворотки крови больных, не получавших адекватную дозу ИГКС, за критерием Манна-Уитни был достоверно выше показателя как практически здоровых обследованных (p<0,01), так и больных, терапия которых включала ИГКС (p<0,05).

**Выводы.** Больные ХОЗЛ с тяжелым течением заболевания, которые не получали достаточную терапию ИГКС, имеют более выраженные проявления нарушения коагуляционного звена гемостаза по внешнему пути свертывания крови в сторону гиперкоагуляции которые, вероятно, связаны с проявлениями более выраженной системной воспалительной реакции.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, гемостаз, коагуляция.

*T.O. Pertseva, L.I. Konopkina, V.H. Yakovleva*

**State of the Hemostasis Coagulation Link in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Department of Faculty Therapy and Endocrinology  
Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipropetrovsk, Ukraine  
[toryriz@yandex.ru](mailto:toryriz@yandex.ru)

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the status of coagulation hemostasis in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by a comprehensive assessment of coagulation profile parameters, and to determine the relation between the severity of these changes and systemic inflammation and therapy.

**Materials and Methods.** The study included 25 patients with severe COPD, i.e. with FEV<sub>1</sub> < 50% of predicted, of which 14 (56.0%) patients received standard basic treatment for their disease stage, including inhaled glucocorticosteroids (IGCC), and 11 (44.0%) received zero, irregular or inadequate doses of IGCCs. The extrinsic coagulation pathway parameters (prothrombin index, PI; prothrombin ratio, PR; international normalized ratio, INR), intrinsic coagulation pathway parameters (activated partial thromboplastin time (aPTT)), blood coagulation pathway and pro-coagulation part of hemostasis parameters (thrombin time (TT), fibrinogen (FG)) and anticoagulant blood system (antithrombin III (AT III)) were measured for all patients. C-reactive protein (CRP) level in plasma was determined as a systemic inflammation marker for all the examined.

**Results.** Patients with severe COPD who did not receive adequate therapy had more evident changes in PI, PR and INR (109.4±2.6%, 0.91±0.02 and 0.89±0.02 respectively) toward hyper-coagulability versus those who received adequate therapy (96.2±6.4%, 1.04±0.07 and 1.05±0.06, respectively), and versus apparently healthy subjects (96.8±2.4%, 1.03±0.02 and 1.04±0.03, respectively). aPTT, TT, FG or AT III levels in subgroups were identical to those in the control group (p>0.05). Serum CRP level measured under the Mann–Whitney U test in patients who did not receive an adequate IGCC dose was significantly higher than in both apparently healthy subjects (p<0.01) and patients whose therapy included IGCCs (p<0.05).

**Conclusions.** Patients with severe COPD who did not receive adequate therapy with IGCCs generally have more evident signs of abnormal coagulation part of hemostasis in the extrinsic coagulation pathway toward hyper-coagulability, which are likely to be associated with a more obvious systemic inflammatory response.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, coagulation.

Надійшла 13.04.2015 року.