

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУГАНИЕВА ЭЛЬНОРА АБРАЛОВНА

**СУРУНҚАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН
БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗИОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИ
АНИҚЛАШ, ПРОФИЛАКТИКА ВА ДАВОЛАШ ЧОРА-
ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМИЗАЦИЯЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Абдуганиева Эльнара Абраловна

Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларни аниқлаш, профилактика ва даволаш чора-тадбирларини оптимизациялаштириш..... 3

Абдуганиева Эльнара Абраловна

Гемостазиологические нарушения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и оптимизация мер профилактики и лечения..... 21

Abduganieva Elnora Abralovna

Hemostasiological disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and optimization of prevention and treatment..... 41

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных научных работ
List of published scientific works..... 45

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АБДУГАНИЕВА ЭЛЬНОРА АБРАЛОВНА

**СУРУНҚАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН
БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗИОЛОГИК БУЗИЛИШЛАРНИ
АНИҚЛАШ, ПРОФИЛАКТИКА ВА ДАВОЛАШ ЧОРА-
ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМИЗАЦИЯЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib744 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Ливерко Ирина Владимировна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Махмудова Азиза Джумановна тиббиёт фанлари доктори Қаюмов Улуғбек Каримович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	ҚР ССВ Фтизиопульмонология миллий илмий маркази (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.)

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Л. Аляви

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) жамиятнинг асосий касалланиш ва ўлим сабабларидан бири ҳисобланади ва соғлиқни сақлаш тизими учун нафақат тиббий, балки ижтимоий-иқтисодий муаммо ҳам ҳисобланади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг (ЖССТ)нинг маълумотларида «...ҳозирги вақтда ер куррасида 210 миллион инсон СОЎК дан азият чекмоқда, дунё миқёсида у асосий ўлим сабаблари орасида 4-ўринни, аммо 2030 йилга келиб 3-ўринни эгаллаши...»¹ қайд этилган. Хавф омиллари ва фенотипик сабабларнинг умумийлиги СОЎКнинг юқори даражада гиперкоагуляция ёки тромбоз натижаси бўлган ЮИК, ишемик инсульт ҳамда веноз тромбоэмболия билан ёндош хасталик кўринишида келишини белгилайди. Бу ўз навбатида гемостазиологик бузилишлар билан боғлиқ ҳолатлар СОЎК билан оғриган беморлар ўлимининг асосий сабаби эканлигини тасдиқлайди. СОЎК билан оғриган беморлар орасида протромботик ва тромботик ҳолатларнинг кенг тарқалганлиги уларнинг шифохонага ётиш сонини ва давомийлигини оширади, иқтисодий харажатлар ва ўлим даражасини кўпайтиради.

Жаҳон миқёсида СОЎКда гемостазиологик бузилишлар ривожланиш сабабларини аниқлашга бир қатор тадқиқотлар бағишланган. СОЎК кечиши ва ўлим даражасига таъсир қилувчи гемостазиологик бузилишлар шаклланишида унинг оғир хасталиклар билан ёндош келиши муҳим ўрин тутмоқда ва бу СОЎК билан оғриган беморлар орасида юрак қон-томир (ЮҚТ) ҳодисаларининг 2-3 маротаба кўп бўлишига ва тахминан ўлим сабабларининг 50%ни ташкил қилишига ҳамда асосан хасталикнинг оғир авж олиши даврида кузатилишига олиб келмоқда. ЮҚТ ҳодисалари СОЎК билан оғриган беморларнинг бирламчи ва қайта шифохонага ётишларнинг асосий сабабларидан ҳисобланади. СОЎКда гемостазиологик бузилишлар ўрни юқори бўлишига қарамадан, беморларнинг даволаш стандартлари гемостазиологик даволаш компонентига эга эмас. Бугунги кунга келиб СОЎКдаги гемостазиологик ҳолатлар кўпгина омиллар таъсири натижаси деган фикрлар илгари сурилмоқда.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан «...экологик омиллар таъсирида ривожланадиган нафас органлари, айниқса обструктив ўпка касалликларида респиратор патологиянинг касаллик ривожлангунга қадар эрта скринингловчи функционал ташҳислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бу борада пульмонология соҳасини изчил ривожлантириш, шу жумладан мамлакатимизда ўлимга олиб келувчи юқумли бўлмаган касалликлар гуруҳининг етакчи учтасидан бири бўлган СОЎКда асоратлар ривожланиш хавфини эрта ташҳислаш, самарали даволаш чораларини ишлаб

¹ GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://goldcopd.org/download/326/>.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 13 февралдаги 4191-сонли «Ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология ёрдами кўрсатиш тизимини такомиллаштириш тўғрисида»ги фармони.

чиқиш ва бунинг натижасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамиятга эга. СОЎК билан оғриган беморларда тромботик салбий оқибатлар учрашини кўпайтирувчи детеминанталарни ўрганишга ва янги профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар тиббиётнинг истиқболли йўналиши бўлиб келмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 13 февралдаги «Ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология ёрдами кўрсатиш тизимини такомиллаштириш тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 18 декабрдаги ПҚ-4063-сон «Ноинфекцион касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини мустаҳкамлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллиги даражасини оширишга қаратилган чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. СОЎК шаклланиши ва ривожланишининг патогенетик механизмлари, ташхислаш хусусиятлари, даволаш ва реабилитация ёндашувларини оптималлаштиришга кенг қатор тадқиқотлар бағишланган (Белевский А.С. и соав., 2018; Wedzicha J.A. et al., 2013; Rossi A. et al., 2014; Bruselle G. et al., 2015; McCarthy B. et al., 2015; Miravittles M. et al., 2016; Vas Fragoso C.A. et al., 2016; Malas M. et al., 2016) ҳамда уларнинг натижалари СОЎК бўйича глобал ташаббус ҳужжатларига умумлаштирилган (Баранова Е.Н., 2017; GOLD, 2017). Касалликнинг кечишига салбий таъсир қилувчи СОЎКнинг мультиморбидлик ҳолатини (2 тадан ортиқ касалликнинг ёндош келиши) ўрганишга бир қатор тадқиқотлар йўналтирилган (Jaramillo J.D. et al., 2015; de Torres J.P. et al., 2015; Masa J.F. et al., 2016; Bhatt S.P. et al., 2016; Houben-Wilke S. et al., 2017). Кам сонли тадқиқотлар СОЎК билан оғриган беморларда претромботик ва тромботик бузилишлар сабабини ўрганишга, қоннинг томир ичи микроивиш ҳолати ва тромбофилиялар ўрнини баҳолашга (Шелест Е.А. с соавт., 2014); СОЎКнинг авж олиш даврида тромбоген хавф омилларини ўрганишга (Привалова Е.В., 2010; Чучалин А.Г., Цеймах И.Я. и соавт., 2015); СОЎК билан оғриган беморларда қоннинг микро ва макрореологик хусусиятларини баҳолашга (Егорова М.М., Овчинникова О.А. с соавт., 2011); СОЎК ва ЮИК бўлган беморларда гемореологик профилъни аниқлашга (Егорова М.М. с соавт., 2012) бағишланган ва улар СОЎК билан оғриган беморларда гиперкоагуляция

ҳолати мавжудлиги ҳақида далолат беради.

Бир нечта ҳорижий тадқиқотлар СОЎК билан оғриган беморларда ЮҚТ хасталиклари хавфи юқорилигини тасдиқлайди ва бунинг сабаби деб гиперкоагуляцион ҳолат негизида миокарднинг субклиник зарарланиши, нафас йўллари инфекцияси ва яллиғланиш келтирилган (Patel A.R.C., Donaldson G.C. at al.,2012; Patel A.R.C., Kowlessar B.S. at al.,2012), шунингдек тромботик ҳолатлар ривожланишида тизимли яллиғланиш ўрни кўрсатилган (Polosa R., 2013).

Ўзбекистонда СОЎК муаммоси бўйича ўтказилган тадқиқотлар: касаллик ривожланиш хавф омиллари ва ташҳисоти (Рустамова М.Т., 1992; Ибрагимова Н.М., 2004); ривожланиш ва нохуш оқибат предикторларини баҳолаш (Убайдуллаева К.М., 2010; Ливерко И.В. с соавт., 2011; Убайдуллаева Н.Н., 2018); СОЎКда мультиморбидлик ва экстрапульмонал бузилишлар (Муминов К.П., 2019) каби йўналишларда олиб борилган. Юртимизда СОЎКда гемостазиологик бузилишларни ўрганишга бағишланган тадқиқотлар: СОЎК фаоллик даражаси ва АДФ индуцирланган тромбоцитлар агрегацияси орасидаги корреляцион боғлиқликни (Садыкова Г.А.,2018); СОЎКнинг эрта босқичларида гемостазнинг ҳужайравий ва плазматик бўғинининг ҳолатини (Муминов К.П., 2016); СОЎК оғирлик даражасига кўра тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегациясини аниқлаш орқали сифат хусусиятларини ўрганишга бағишланган.

Биз томондан ўрганилган адабиётларда, СОЎК билан оғриган беморларда коагуляция, антикоагуляция, фибринолиз, эндотелий дисфункцияси ҳамда тизимли яллиғланиш кўрсаткичларини ягона узвий боғлиқ «каскад» кўринишида ўрганган ва гиперкоагуляцион ҳолатлар сабаби бўла оладиган асосий омилларни, ҳамда уларни СОЎК билан оғриган беморларнинг асосий ўлим сабаби бўлиб келувчи, гиперкоагуляцион ҳолатларни олдиндан прогнозлашдаги «массавий» улушини кўрсатувчи тадқиқотлар қайд этилмаган. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишлар профилактикаси, ташҳисоти ва даволашни оптимизациялаштириш замонавий пульмонологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази режасига мувофиқ, давлат буюртмаси мақомига эга бўлган ПЗ – 201709279 «Гемостазнинг фенотипик ва генотипик детерминантларини аниқлаш асосида, сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда тромбоген бузилишларни олдини олишга қаратилган, мослаштирилган терапия ёндашувларини ишлаб чиқиш» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларни даволаш ва профилактика чора-тадбирларини дифференцирлашган ёндашувларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Тромботик ҳодисалар туфайли вафот этганлар орасида клиник ташҳислар структурасини таҳлил қилиш;

СОЎКда гемостатик мувозанатни таъминловчи коагуляция, антикоагуляция тизими ва фибринолитик фаоллик омиллар нисбатини ўрганиш ва уларнинг тизимли боғлиқликларини аниқлаш;

СОЎКда тизимли яллиғланиш омилларининг коагуляция, антикоагуляция тизими ва фибринолитик фаоллик билан боғлиқлигини баҳолаш;

СОЎКда претромботик асоратларнинг ривожланиш хавфида индивидуал-типологик мезонларни аниқлаш ва тромботик бузилишларнинг эрта ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқиш;

тромботик бузилишлар ривожланиш стратификацион хавфини ҳисобган олган ҳолда СОЎК билан оғриган беморларнинг олиб бориш тамойилларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология бўлимида СОЎК ташҳиси билан даволанган 123 нафар беморлар, ҳамда Тошкент шаҳрида кардиолог рўйхатида турган 162 амбулатор бемор ва 20 нафар соғлом киши, шунингдек 2013-2014 йилларда Тошкент шаҳрининг 1 – клиник шифохонаси қошидаги шаҳар патологоанатомик марказида ўтказилган 281 аутопсия харитаси маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби, антропомерия ва кардиореспиратор тизим функционал кўрсаткичлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, коагулометрик, асбобий, статистик усуллардан ва тасдиқланган сўровномалардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

СОЎК тизимли яллиғланиш билан кечувчи касаллик сифатида чуқур «гемостазиологик стресс» ҳолати билан кечиши ва бу фенотипик хусусиятлар ҳамда коагуляция, антикоагуляция ва фибринолитик фаоллик орасидаги тўғри ва тесқари боғланишларда ифодаланганлиги асосланган;

СОЎКда касаллик фенотипик детерминанталар билан гемостазиологик мувозанат орасидаги узвий мутаносиблик аниқланган ва гемостазиологик бузилишларни ташхислашда скрининг кўрсаткичларини кам ахборотлилиги исботланган;

СОЎКда претромботик ҳолатлар ривожланиш хавфини прогнозлаш мезонлари ва хавф даражасидан келиб чиққан ҳолда беморни олиб бориш тамойиллари ишлаб чиқилган;

СОЎКда гиперкоагуляцион ҳолатлар ривожланиш хавфини белгиловчи мультиморбидлик ҳолати мавжудлиги, бу касалликнинг авж олиш даврида «ҳамроҳ» профилактик антикоагуляцион даволашни ва авж олишдан кейинги даврда «превентив» антиагрегант даволашни қўлланиши зарурулиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларнинг юқори ривожланиш хавф фенотипик предикторларининг «массавий» аҳамияти ишлаб чиқилган ва бу «Гемостаз бузилишлари хавфини ҳисоблаш калькулятори» кўринишида тақдим қилинган, шунингдек мажбурий

гемостазиологик бузилишлар ташхисоти ва мониторингини назарда тутувчи алгоритми тавсия этилган;

СОЎКда гемостазиологик мувозанатнинг гиперкоагуляция томонига силжишининг юқори хавф, клиник ва биологик маркерлари ишлаб чиқилган ва беморлар учун «хамрох» ва «превентив» даволаш режимларида беморга йўналтирилган антиагрегант даво тайинланишининг дифференцирлашган ёндашувлари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги амалга оширилган тадқиқот ишида қўлланилган барча ёндашувлар, усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулларнинг қўлланганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий ва инструментал ҳамда статистик усулларига таянганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти СОЎК билан оғриган беморларда чуқур «гемостазиологик стресс» ҳолатига сабаб бўлувчи коагуляция, антикоагуляция ва фибринолиз тизимларининг ўзаро таъсир механизмларининг аниқлаштирилиши, ҳамда бунинг асосида СОЎК билан оғриган беморларда юқори тромбоген хавф мавжудлиги ва антиагрегант даво заруриятини исботлашга имконият яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти натижаларнинг амалиётга татбиқ қилишда хавфни ҳисоблаш калькулятори ва СОЎК билан оғриган беморларда тромботик асоратлар ривожланиш стратификацион хавфидан келиб чиққан ҳолда, ўз ичига «хамрох» ва «превентив» режимларда антикоагуляцион даволаш компонентини қамраб олган олиб бориш тактикасини танлаш алгоритми тақдим қилиниши ва бу 70% иқтисодий самара бериши мазкур илмий изланишнинг амалий жиҳатдан муҳимлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. СОЎК билан оғриган беморларда гемостазни баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда фенотипик предикторлар ва биомаркерларнинг миқдорий баҳолаш ва хавф гуруҳлари шакллантириш усули ёрдамида гиперкоагуляцион бузилишлар профилактикасида дифференцирлашган ёндошув» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йилдаги 6 декабрь 8н-д/304 – сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома СОЎК билан оғриган беморлар орасида гиперкоагуляцион бузилишлар ривожланиш хавф гуруҳларини объективлаштиришга, мутахассисларни бу муаммога диққатини жалб қилиш ва тромботик ҳодисаларнинг фаол профилактикаси доирасида ҳатти-характларини асослаб беришга имкон берган;

«Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гиперкоагуляцион бузилишларни дифференцирлашган даволаш усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йилдаги 6 декабрь 8н-д/304 - сон маълумотномаси). Мазкур услубий

тавсиянома СОЎКда гемостазнинг гиперкоагуляцион бузилиш хавфини прогнозлаш асосида антикоагуляцион даволашни дифференцирлашган ҳолда тайинлашга имкон беради, бу эса касалликнинг авж олишида гемостазиологик мувозанат индексининг меъёрлашишига, ҳамда авж олишдан кейинги даврда тромботик ҳодисаларнинг олдини олинишига имкон берган.

СОЎК билан оғриган беморларда гиперкоагуляцион бузилишларни профилактикаси, ташҳисоти ва даволаш ёндашувларини оптимизациялаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан Тошкент шаҳар 3 – клиник шифохонаси ва Самарканд шаҳар тиббиёт бирлашмасининг пульмонология ва аллергология бўлими клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йилдаги 11 декабрь 8 н-з/222 - сон маълумотномаси). Амалиётга тадбиқ этилган натижалар тиббий самарадорлик кўрсаткичини 1 га, ўртача иқтисодий самарадорлик 70%га тенглашиши ва тромботик ҳодисалар учраш частотасини 4 баробар камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 14 та илмий анжуманда, жумладан 7 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқотнинг **кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва бугунги кун талабларига мослиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали обструктив ўпка касаллигининг тиббий-ижтимоий аҳамияти, гемостазиологик бузилишлар ривожланиш омиллари ва хавфи, профилактика ва даволаш чора тадбирларини оптимизациялаш**» деб номланган биринчи бобида СОЎКда гемостазиологик бузилишлар ва мультиморбидлик ҳолати мавзусида миллий ва чет эл илмий тадқиқотларининг батафсил таҳлили ўтказилган. Гемостаз асосий бўғимларининг бузилишларига ва уларнинг СОЎК билан оғриган беморларда

ривожланишига бағишланган изланишлар ва уларнинг назарий тамойиллари таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларни аниқлашни тадқиқ қилиш усуллари ва клиник материаллар**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи келтирилган, тадқиқот методлари баён этилган. СОЎК ташҳиси GOLD (2017) тавсияларига монанд қўйилган. Мультиморбидлик частотасини аниқлаш мақсадида, СОЎКни ошкор қилишга қаратилган скрининг анкеталар ва ЮИКни аниқлашга мўлжалланган Халфена-Роузе сўровномаси қўлланилган. Ретроспектив таҳлил объекти сифатида 281 аутопсия протоколлари хулосалари ишлатилган. Тадқиқотга 123 СОЎК билан оғриган, шу жумладан касалликнинг оғир (38,2%) ва ўта оғир (61,8%) босқичида бўлган, Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказининг пульмонология бўлимида 2016-2019 йиллар давомида даволанган беморлар киритилган. Беморларнинг ўртача ёши $64,1 \pm 18,7$ йил ва касаллик давомийлиги $18,5 \pm 2,5$ йил бўлган. Назорат гуруҳини ёш буйича асосий гуруҳ билан таққосий, 20 соғлом киши ташкил қилган. Олдинга қўйилган вазифалар, беморларнинг комплекс текшируви ва клиник, функционал, биокимёвий, иммунофермент, коагулометрик ва статистик усулларини қўллаш орқали амалга оширилган.

Барча беморларда клиникага ётиш ва чиқиб кетиш вақтида клиник ва лаборатор-инструментал текширувлар ўтказилган: қоннинг умумий таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, ЭКГ. Тадқиқотда қўлланган баҳолаш шкалалари ва индекслари қўлланилган: чекиш индекси(пачка/йил), ТВИ(m/h^2), Гаркави усули буйича адаптацион реакция индекси, вегетатив нерв тизими ҳолатини баҳоловчи Кердо индекси, лейкоцитларнинг силжиш индекси ва СОЎКнинг Anthoninsen буйича авж олиш тури. Ташқи нафас функциясини баҳолаш компьютерли спирометрия усулида «СМП-21/01-РД» аппаратида амалга оширилган. Бу билан биргаликда қисқа таъсир қилувчи бетта 2 агонистлар ингальяция қилиш билан олиб бориладиган синама ўтказилган, у кўрсаткичнинг 12%дан кўпроқ ўзгаришида Халқаро стандартларга кўра мусбат ҳисобланган.

Бу билан бир қаторда махсус текшириш усуллари олиб борилган:

гемостазиологик параметрларни аниқлаш усуллари кўрсаткичлар даражасини баҳолаш билан олиб борилди ва ўз ичига коагуляция, антикоагуляция ва фибринолиз маркерлари, ҳамда гемостазнинг скрининг кўрсаткичларини қамраб олган. Тромбоцитлар агрегацияси «LA230-2 БИОЛА» агрегаторида 0.1 мкМ ва 5 мкМ дозада АДФ ва 10 мкг/мл дозада адреналин индукторлари билан олиб борилган, фибриноген – Клаусс усулида («Фибриноген-тест», РЕНАМ, Россия); эрувчан фибрин мономер комплекс (РФМК) - 0-фенатролин усулида («РФМК-тест», Технология стандарт, Россия); Д-димер - латекс агглютинация усулида (TechnoLEIA D-dimer Latex Kit, Биохиммак, Россия); Виллебранд омили – оптик усулда; Антитромбин 3 - оптик усулда (Реахром АТ-III); протеин С - «Протеин С. Скрининг тест. ПФА-3» реактиви ёрдамида (РЕНАМ, Россия); плазминоген – қоннинг плазмасида оптик

усулда («Реахром –плазминоген ФА-2»); плазмада каллекреинга боғлиқ фибринолиз - «ХПага боғлиқ фибринолиз» РЕНАМ (Россия). Гемостазнинг скрининг кўрсаткичлари ўз ичига: тромбин вақти, фаоллашган қисман тромбoplastин вақти(АЧТВ) ва протромбин индекси (ПТИ);

систем яллиғланишни баҳолаш С-реактив оқсил, интерлейкин-1,6,8 ва ўсма некрози омили альфани аниқлаш орқали амалга оширилди. С-реактив оқсил латекс усулида (CRP Latex, Cypress diagnostics, Belgium), интерлейкин 1,6,8 – қаттиқ фазали иммунофермент таҳлилининг сэндвич- варианты усулида аниқланди. Текширувлар Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти «Молекуляр генетика ва хужайравий технологиялар» бўлимининг биокимёвий ва иммунофермент текширувлар лабораториясида амалга оширилди.

Антиагрегант даволаш дори воситаларининг қўлланиши буйича фармакологик кўрсатмалар асосида исботланган таъсирларни эътиборга олган ҳолда тайинланган: Аргинин кунига 42 мг/мл 100 мл дозада ҳар куни 5-10 кун давомида, Эноксипарин натрия 40 мг (0,4 мл) дозада 5-7 кун давомида, Клопидогрель суткасига 75 мг дозада, 14 кун - 6 ой давомида; Дипиридамол 200 мг/сут. дозада 2 ҳафта - 6 ой давомида қўлланилган.

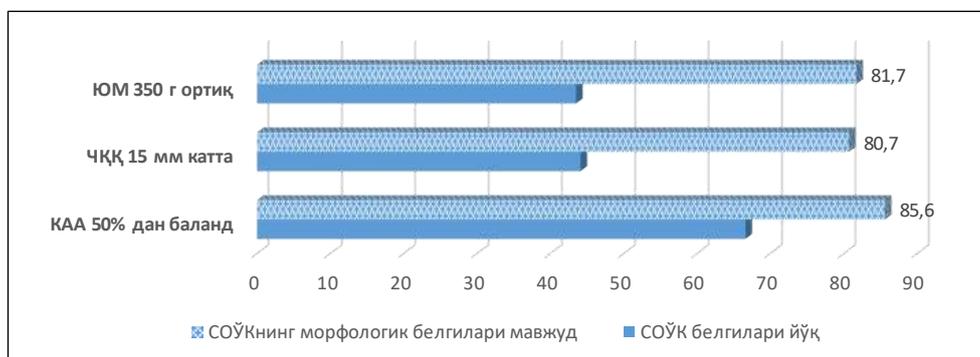
Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили IBM замонавий ҳисоблаш тизимлари EXCEL стандарт дастурларининг пакети ёрдамида амалга оширилди. Жадваллардаги барча кўрсаткичлари вариацион қаторнинг ўрта арифметик кўрсаткичи±ўртача хато кўрсаткичлари ёрдамида ифода қилинган.

Статистик гипотеза сифатида $p < 0,05$ ва $p < 0,01$ даражага эга кўрсаткичлар қабул қилинган(ишончлилик даражаси 95,5% ва 99%). Ўртача кўрсаткичлари солиштириш мақсадида жуфт Стьюдент t критерийси қўлланилган. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги боғлиқликларни аниқлаш учун r корреляция коэффиценти ёрдамида корреляцион таҳлил ўтказилган. У ёки бу ҳолатлар ривожланиш хавфини баҳолаш мақсадида энг катта ростлилик усули қўлланилган.

«Мультиморбидлик структурасида тромбоген фатал эпизодлар ва нафас касалликларида патоморфологик «ўлим» марши ривожланиши омиллари» деб номланган учинчи бобида ўлим сабабларининг ретроспектив таҳлили натижалари келтирилган. Натижаларга кўра тромбоген бузилишлар туфайли ўлим ҳолати кузатилган беморлар асосан юрак қон-томир касалликлари 65,6% ва иккинчи ўринда нафас касалликлари билан оғриган беморлардан ташкил топган. Нафас касалликлари билан оғриган беморларда тромбозлар 80,8%да, нафас етишмовчилиги 9,6%да, ошқозон-ичак тизимидан қон кетиш ҳолатлари 5,8%да, септиш шок ҳолати 4%да асосий ўлим сабаби бўлган. СОЎК белгилари бўлган ҳолатларда ҳам тромбоген бузилишлар асосий ўлим сабабини ташкил қилган ва ўз таркибида: 76,1% ЎМИдан, 18,5%да ишемик турдаги ўткир мия қон айланиши етишмовчилигидан, 3,3%да ЎАТЭдан ва 2,2%да мезентериал артериялар тромбозидан ташкил топган. СОЎК беморларнинг клиник ташҳисида 13,9%да қайд этилган бўлса, патоморфологик ташҳислаш натижасида у 37,0% ҳолатда аниқланган.

СОЎК ташҳисини ёндошиб келиши кўпроқ юрак ишемик касаллиги (61,5%) ва миянинг томир касалликлари (25%) билан кузатилган.

Хафақон ва юрак ишемик касалликларининг патоморфологик белгилари: коронар артериялар атеросклерози(КАА), юрак массаси (ЮМ) ва чап қоринча қалинлиги (ЧҚҚ) кўрсаткичлари СОЎК билан оғриган беморларда СОЎК бўлмаган беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди ва бу ЮИКнинг СОЎК билан оғриган беморларда паст ташхисланишини кўрсатди (1-расм). СОЎК билан оғриган беморларда тромбоген бузилишлар предикторларини аниқланиши СОЎКда мавжуд бўлган юқори тромбоген хавф назариясини тасдиқлайди.



1-расм. ЮИК ва ГК патоморфологик белгиларининг СОЎК патоморфологик белгилари кузатилган ҳолатлардаги частотаси

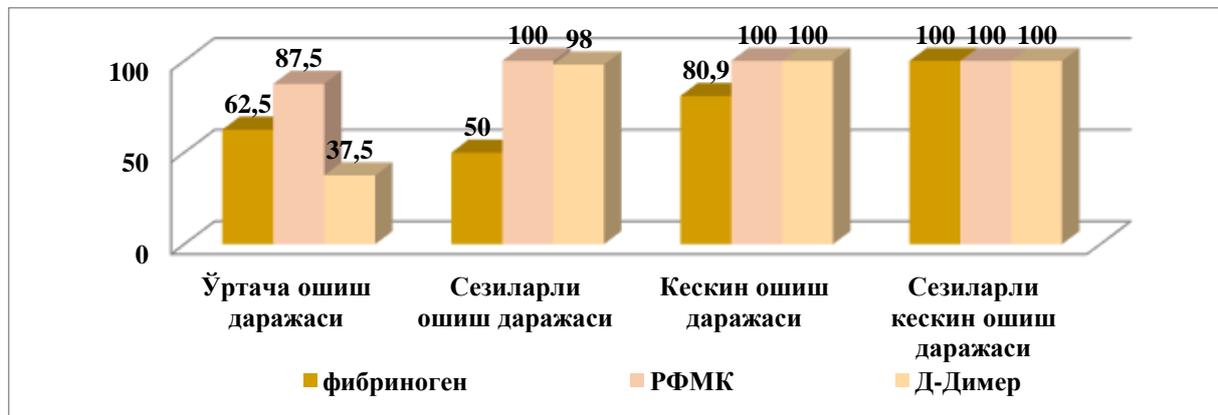
«Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишлар хусусиятлари, частотаси ва характери» номли тўртинчи бобида СОЎК билан оғриган беморларда гемостазнинг коагуляция, антикоагуляция ва фибринолитик фаоллик кўрсаткичлари, уларнинг касалликни оғирлик даражаси ва фенотипик намоён бўлишига боғлиқ ҳолда ўзгариши, улар орасидаги корреляцион боғлиқликлар ва гемостазиологик мувозанатнинг гиперкоагуляция томонига силжишига олиб келувчи биологик ва фенотипик маркерлар кўрсатилган.

Коагулограмманинг скрининг кўрсаткичларини паст ташхисийлиги аниқланган, бу фибриноген ва РФМК кўрсаткичлари юқори бўлган СОЎК билан оғриган беморларда гиперкоагуляция ҳолати ҳақида ахборот берувчи АЧТВнинг 23 сек қисқа бўлиши 17,5%да, тромбин вақтининг 8 сек қисқа бўлиши 3,8 ва 2,6%да ва протромбин индексининг 122%дан баланд бўлиши 10 ва 6,9%да кузатилгани билан аниқланган.

СОЎК оғирлик даражаси ва ЮИК коморбидлиги билан коагуляция маркерлари фибриноген($r=0,40$), Д-димер ($r=0,48$ ва $r=0,66$) орасида баланд ва Виллебранд омили билан ўрта кучли ($r=0,44$ ва $r=0,62$) корреляцион боғлиқлик аниқланган.

СОЎК ўта оғир даражагача ривожланиши билан фибриноген 1,56 баробар ($4,72\pm 0,28$ г/л), РФМК 2.3 баробар ($9,74\pm 0,49$ мг/100мл), Д-Димер 3,9%га, Виллебранд омили 3,3%га ошиши кузатилди. СОЎК билан ЮИК коморбидлиги кузатилган беморларда коагуляция кўрсаткичларининг янада баландроқ даражада кўтарилиши кузатилган. Шу жумладан, фибриноген назорат гуруҳига нисбатан 1,63 баробар, фақат СОЎК бўлган беморларга нисбатан 5% га ошган; РФМК – 2,2 баробар ва 3,7%; Виллебранд омили фақат СОЎК бўлган беморларда – 1,2 баробар ва Д-Димер 14,7% баланд бўлган.

Чуқур гемостазиологик бузилишларнинг «каскад» характерида бўлиши кузатилган, бу Д-Димернинг ўртача даражада кўтарилиши қайд этилган беморларнинг 59,1%да фибриноген ва 95,4% РФМК юқори кўрсаткичлари аниқланиши, Д-Димернинг сезиларли кўтарилишида эса фибриноген ва РФМКнинг 100% беморларда юқори бўлиши кузатилди. Худди шу қонуният Виллебранд омили учун ҳам қайд этилди (2-расм.).



2-расм. Коагуляция омилларининг Виллебранд омили ўсиши характериға боғлиқ ҳолда ўсиш даражалари

Гемостазнинг коагуляцион бўғини кўрсаткичлари орасида ўрта ва кучли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланган (1-жадвал).

1-жадвал

Коагуляция омилларининг корреляцион коэффицентлари

	Корреляция коэффицентлари			
	Гемостазнинг коагуляция бўғини			
	Фибриноген	РФМК	Д-димер	Виллебранд омили
Фибриноген		0,68	0,75	0,83
РФМК	0,68		0,56	0,62
Д-димер	0,75	0,56		0,94
ЮИК коморбидлилик омили	0,83	0,62	0,94	

Тадқиқотнинг натижалари шуни кўрсатдики, турли хил фенотипик кўринишли СОЎК билан оғриган беморларда антикоагуляцион ва фибринолиз тизимининг, коагуляцион стрессни енгиш учун зарур бўлган даражадаги компенсатор силжиши қайд этилмади. Антикоагуляцион тизимнинг ўзгарган даражалари 1,6%дан 3,3%гача беморларда кузатилмади, бу эса антикоагуляцион бўғиннинг дефицитга яқин ҳолатини характерлайди (2-жадвал).

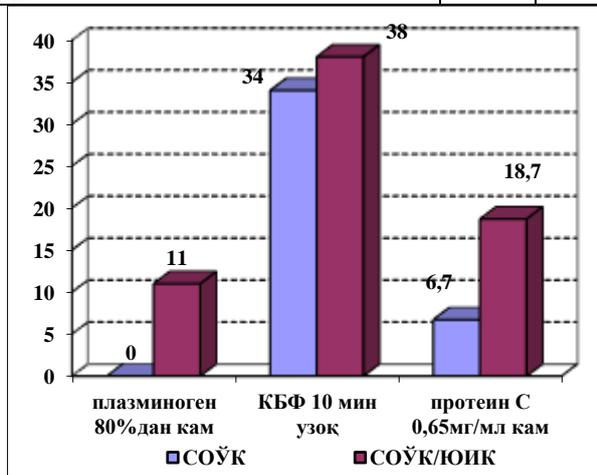
Антитромбин 3 етакчи антикоагуляцион кўрсаткич эканлиги қайд этилди ва унинг бошқа кўрсаткичлар антикоагуляцион бўғим ва фибринолиз омиллари билан тескари корреляцион боғлиқликлар аниқланди: АТ3 ва протеин С ($r=-0,3$); протеин С ва плазминоген ($r=-0,3$), ҳамда каллекриинга боғлиқ фибринолиз ва плазминоген ($r=-0,3$) билан ўрта кучли. ЮИК билан коморбидлик ҳолати антикоагуляцион омиллар тизимининг яққол кескинлигини оширади ва бу гиперкоагуляция томонига ўзгарган кўрсаткичлар улуши билан белгиланади (3-расм). Антикоагуляция тизими коагуляция тизимининг фаоллашишига мувозанатлашмаган жавоб кўрсатади, бу коагуляция-антикоагуляция и фибринолиза тизимлари орасидаги тескари корреляцион боғлиқликларда намоён бўлади. Коагуляций, антикоагуляций ва

фибринолиз тизимларининг кўрсаткичлари гемостазиологик мувозанат индексига боғлиқ ҳолда 4-расмда келтирилган.

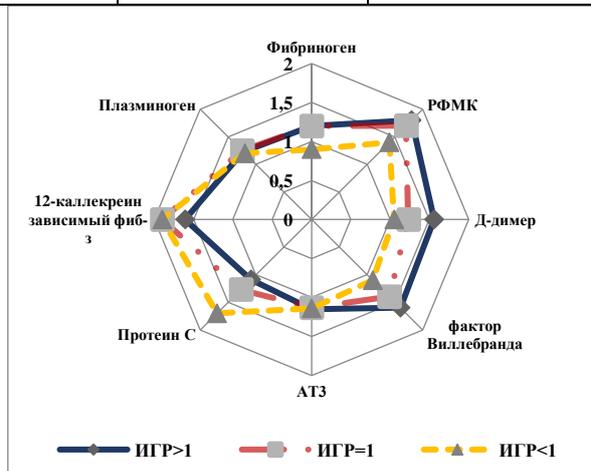
2-жадвал

Антикоагуляция тизим ва фибринолиз кўрсаткичларининг силжиши частотаси ва характери

Кўрсаткичлар	n	Кўрсаткичларнинг силжиш характери,%		
		Пасайиш ($\leq 1,65\sigma$)	Меъёр ($M \pm 1,65\sigma$)	Кўтарилди ($\geq 1,65\sigma$)
Антитромбин 3,%	123	-	115 (93,5 \pm 2,2)	8 (6,5 \pm 2,2)
Протеин С, мг/мл	123	4 (3,3 \pm 1,6)	119 (96,7 \pm 1,6)	-
Плазминоген, %	123	2(1,6 \pm 1,1)	110(89,4 \pm 2,8)	11 (8,9 \pm 2,6)
Каллекреинга боғлиқ фибринолиз, мин	123	8(6,5 \pm 2,2)	113 (91,9 \pm 2,4)	2(1,6 \pm 1,1)



3-расм. Касаллик фенотипига боғлиқ ҳолда ўзгарган антикоагуляция кўрсаткичларининг (дефицит) частотаси

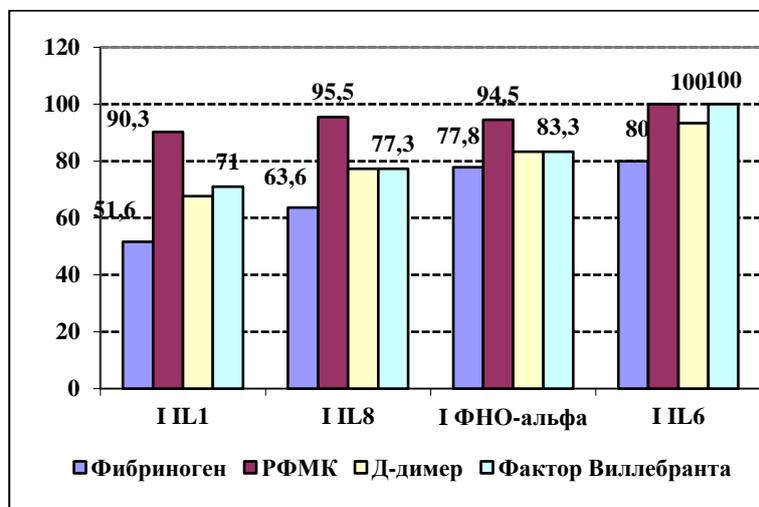


4-расм. Гемостаз параметрларининг нисбатий индекси (кўрсаткичларнинг меъёрий кўрсаткичларга нисбати олинган)

Натижалар СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик мувозанатнинг гиперкоагуляция томонига ўзгаришини таъминловчи предикторларни аниқлашга имкон берди ва гиперкоагуляцион йўнал-тирилган муҳим предикторлар сифатида: ёшнинг 60 дан катта бўлиши гиперкоагуляцион ҳолатга мойилликни 1,26 баробар; аёл жинси 1,25 баробар; чекиш 2,75 баробар; ортиқча тана вазни 2,1 баробар; анамнезда тромботик ҳолатлар бўлганлиги 4,1 баробар; сурункали юрак етишмовчилиги(СЮЕ) 1,3 баробар; касаллик авж олишининг I турда бўлиши 4,7 баробар; кислород сатурациясининг 94%дан пастлиги 8,84 баробар; ЖНХ₁нинг 30%дан пастлиги 1,75 баробар; гемоглобин миқдори 130 г/л дан юқори бўлиши 2,81 баробар, эритроцитлар сони 1 мкл қонда $4 \cdot 10^{12}$ бўлиши 1,22 баробар; гематокритнинг 45%дан катта бўлиши 1,22 баробар, лейкоцитлар силжиши индексининг 2,2дан катта бўлиши 1,27 баробар, ЭЧТнинг 20 мм/соат дан катта бўлиши 1,19 баробар ва тизимли глюкокортикостероидлар қабулининг суткасига 30 мг преднизолон миқдоридан кўп бўлиши 2,91 баробар ошишига сабаб бўлади.

Гиперкоагуляцион кескинликни характерловчи гемостазиологик «стресс» ҳолатининг СОЎК билан оғриган беморларда учраш частотаси тахлили шуни кўрсатдики, касаллик оғирлик даражаси ошиши билан гиперкоагуляцион кескинлик ҳолат кўрсаткичи (ИГР ≥ 1) учраш частотаси 36,1%дан 44,7%гача, ЮИК коморбидлик ҳолати ёндашиши билан эса 24%дан 52%гача ошди.

Бешинчи «Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш ва унинг гемостаз тизими билан ўзаро боғлиқлиги» деб номланган бобида СОЎК билан оғриган беморларда фенотипик кўринишларга боғлиқ ҳолда тизимли яллиғланиш маркерларининг намоён бўлиш даражаси ва характерини кўрсатувчи натижалар келтирилган, ҳамда уларни гемостазнинг коагуляция-антикоагуляция ва фибринолитик фаоллик бўғинлари кўрсаткичларининг ўзгариш жараёнига таъсири кўрсатилган.



5-расм. Коагуляция омилларининг ошган тизимли яллиғланиш кўрсаткичлари бўлган ҳолатларда кўтарилиши

Яллиғланиш келтириб чиқарувчи цитокинларни ўрганиш натижалари уларнинг даражаси СОЎК билан оғриган беморларда ошишини тасдиқлади. ЮИК билан СОЎКнинг ёндашиб келишида цитокинлар намоёндалиги яққолроқ бўлиши: СОЎК билан оғриган беморларга нисбатан ИЛ-1 даражасини 18,8%га, ИЛ-6 - 5,3%га, ИЛ-8 - 31,8%га ва α -ФНО - 20,2%га баландроқ бўлиши аниқланган, бу эса мультиморбидлик ҳолатида тизимли яллиғланиш омиллари кўтарилишида синергизм борлигини кўрсатади. Тизимли яллиғланиш омилларининг коагуляция омиллари билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш, яллиғланиш келтириб чиқарувчи омиллар даражасини ошиши гемостазиологик мувозанатнинг гиперкоагуляция томонига силжишига олиб келади, бу яллиғланиш маркерлари юқори бўлган СОЎК билан оғриган беморларнинг катта қисмида фибриноген, РФМК, Д-димер ва Виллебранд омилларининг юқори бўлиши билан тасдиқланади (расм 5). Эндотелий дисфункцияси кўрсаткичи сифатида Виллебранд омили кўтарилиш даражаларининг таҳлили шунини кўрсатадики, кескин-юқори кўрсаткичлар улуши ИЛ-1 (66,7%), ИЛ-6 (67,8%) ва α -ФНО (64,3%)нинг ошган кўрсаткичларида юқори бўлди. Бу маълумот тромбозлар профилактикасига йўналтирилган, СОЎК билан оғриган беморларни даволаш ёндашувларида ангиопротектор ҳимоя зарурлигини кўрсатади. Коагуляция омилларининг (фибриноген, РФМК, Д-димер и фактор Виллебранда) тизимли яллиғланиш омиллари (ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО) билан ўзаро боғлиқликлари корреляцион таҳлили кучсиз мусбат борлигини кўрсатди ($r=0,17$ дан $r=0,29$ гача).

Антикоагуляция бўғини омилларининг тизимли яллиғланиш омиллари

билан ўзаро боғлиқликлари корреляцион таҳлили: ИЛ -1, ИЛ-6, α -ФНО ва протеин С орасида ($r=-0,13$ дан $r=-0,20$ гача) кучсиз тескари корреляцион боғлиқлик устунлигини; ИЛ-6 ва плазминоген орасида ($r= 0,45$) ўрта кучга эга тўғри корреляцион боғлиқлик устунлигини; - α -ФНОнинг КБФ ($r= 0,15$) ва плазминоген ($r= 0,10$) билан кучсиз тўғри боғлиқлик устунлигини; - ИЛ-8 ва протеин С ($r=0,14$) ўртасида кучсиз тўғри боғлиқлик устунлигини кўрсатди.

«Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги билан оғриган беморларни даволаш ва олдини олиш ёндашувларини оптимизациялаштириш» номли олтинчи бобида тромботик бузилишларнинг ривожланиш хавфини прогнозлашда фенотипик ва биологик предикторларнинг кўп омилли таҳлил натижалари келтирилган бўлиб, бу ўз навбатида беморларни олиб бориш менеджменти алгоритмини ишлаб чиқиш, ҳамда СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларнинг стратификацион хавфини инобатга олган ҳолда дифференцияциялашган ёндашув асосида даволаш тактикасини аниқлаш имконини берди.

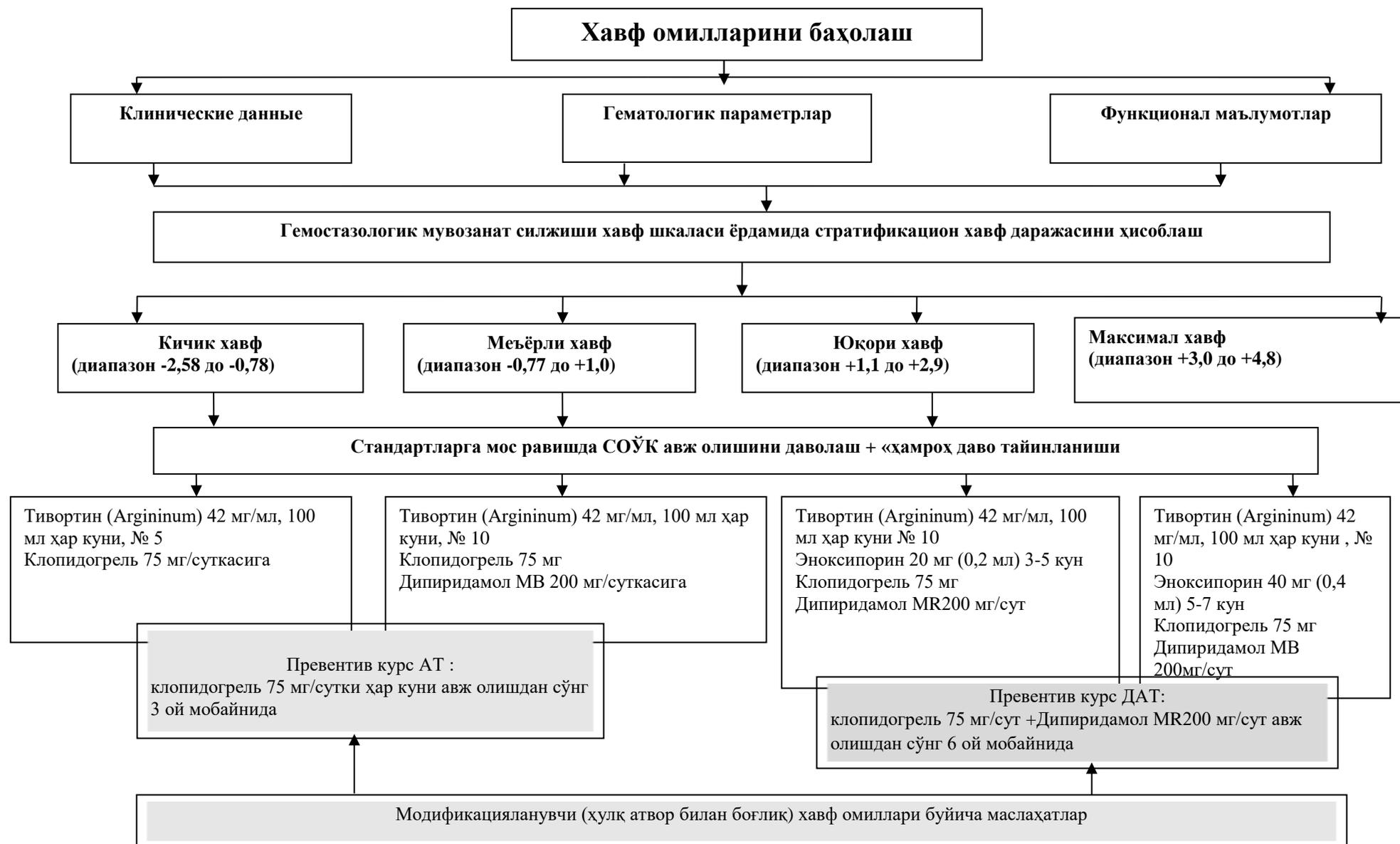
Маълумки, СОЎК билан касалланган беморлар орасида индивидуал-типологик хусусиятлар ва одатий клиник-лаборатор кўрсаткичлар асосида протромботик бузилишларни миқдорий баҳолашга қаратилган шкала/калькуляторни қўллаш натижасида клиник ўзгаришларгача бўлган бузилишлар минимал хавф диапазонидаги 10 беморнинг 4 нафарида ва юқори хавф диапазонидаги 10 нафар беморнинг 8 нафарида идентификацияланади ҳамда беморларнинг мазкур тоифасида тромботик ҳолатларни фаол профилактикаси зарурлигини асослайди.

Тавсия этилаётган тромботик бузилишларни ривожланиш хавфини прогнозлаш шкаласининг ишончлилиги, ҳамда башорат хавфларининг даражалари, гемостазиологик кўрсаткичларнинг ўзгариш натижаларига кўра баҳоланган. Максимал башорат хавфи аниқланган шахсларда (+2,5 дан +6,72 гача) 100% ҳолатда фибриногеннинг ($8,2\pm 0,7$ г/л), РФМКнинг ($12,6\pm 1,4$ мг/100мл), Д-димернинг ($174,8\pm 20,4$ нг/мл), ва Виллебранд омилининг ($230,8\pm 24,2\%$) юқори кўрсаткичлари кузатилиб, бу ўта юқори гиперкоагуляцион мойилликдан далолат беради, шу билан бирга 80-90% ҳолатларда ушбу кўрсаткичларнинг кескин ва яққол намоён бўлиш даражаси кузатилди.

Юқори хавф мавжуд шахсларда (-1,73 дан +2,49 диапазонида) 80-84% ҳолатда фибриногеннинг ($5,7\pm 0,3$ г/л), РФМК ($12,0\pm 0,6$ мг/100мл), Д-димер ($137,9\pm 9,0$ нг/мл), ва Виллебранд омилининг ($168,9\pm 9,9\%$) юқори кўрсаткичларининг учраши кузатилиб, шу билан бирга 40% ҳолатларда кўрсаткичларнинг кескин ва яққол намоён бўлиш даражаси кузатилди.

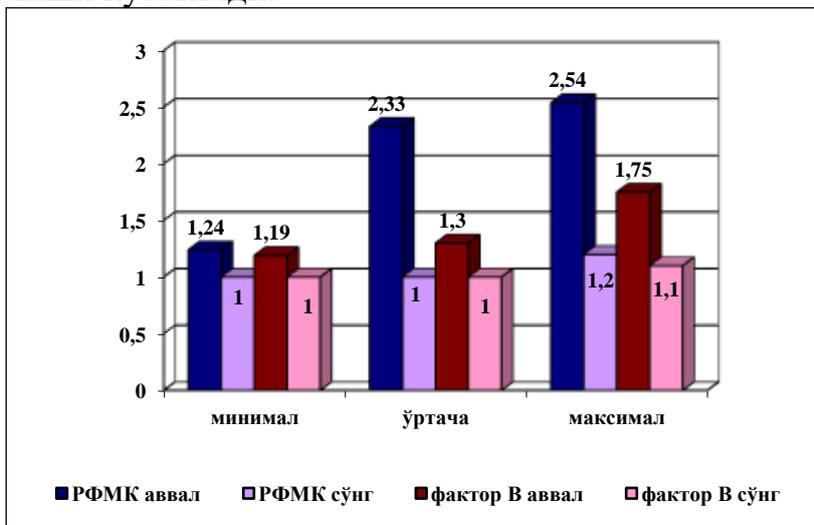
Паст башорат хавфи мавжуд шахсларда (-5,96 дан - 1,74 гача диапазонда) фибриногеннинг, РФМК, Д-димер ва Виллебранд омилининг юқори кўрсаткичларининг, шу билан бирга 42% - 54% ҳолатда коагуляцион кўрсаткичларнинг ўртача ва яққол ошиш даражаси аниқланди.

Стратификацион хавф бўйича ишлаб чиқилган шкала - СОЎК билан оғриган беморларни комплекс ёндашувида «хамроҳ» ва «превентив» антитромботик/антикоагулянт терапияни тавсия этиш дифференцирлашган тактикасининг асоси бўлди (6 - расм).



6-расм. СОЎК билан оғриган беморларда гемостазиологик мувозанат бузилишидан келиб чиққан ҳолда антикоагуляцион даво тайинлаш алгоритми

Тавсия этилаётган «хамроҳ» даволаш қўлланишининг самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқот натижалари, СОЎКнинг авж олиш даврида минимал хавфга эга бўлган 83% беморларда, ўртача хавфга эгаларининг 88% ҳамда юқори/максимал хавф билан 86,7 % беморларда тизимли яллиғланиш ва гемостаз кўрсаткичларининг шартли меъёрга нисбатан ижобий ўзгаришига (7-расм) олиб келиши кузатилди.



7-расм. Коагуляция маркерларининг даволашдан олдин ва кейин ўзгариши

ХУЛОСАЛАР

«Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда гемостазиологик бузилишларни аниқлаш, профилактика ва даволаш чоратадбирларини оптимизациялаштириш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси доирасида ўтказилган тадқиқот натижаларига асосан қуйидаги хулосалар шакллантирилган:

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, ўлимга сабаб бўлган тромботик ҳолатлар билан асоратланган касалликлар ичида нафас олиш тизими аъзолари касалликлари (21,5%) юрак-қон томир тизими касалликларидан (65,6%) кейин иккинчи ўринни эгаллади. Тромботик ҳолатлар ўпка касалликларида структураси бўйича 69%да ўткир миокард инфаркти, 5%да ўпка артерияси тромбоемболияси ва 2,4%да мезентериал томирлар тромбозидан иборат бўлди.

2. СОЎК билан оғриган беморларда гиподиагностика ҳолатдаги юқори мультиморбидлик аниқланган, бу 61,5% ҳолатда юрак қон томир тизими касалликларнинг патоморфологик маркерлари аниқланиши билан тасдиқланган ва улар муҳим тромбоген предикторлар – тож артериялари атеросклерози 50%дан юқори бўлиши (85,6%), юрак массасининг 350 граммдан ортиқлиги (57,6%) ва чап қоринча деворларининг 15 миллиметрдан қалинлиги (57,6%) билан ифодаланган.

3. СОЎК билан оғриган беморларда скрининг кўрсаткичларнинг паст ташхисий аҳамияти аниқланган ва бу гиперкоагуляция ҳолатида АЧТВ - 17,5%, ПТИ - 10% ва тромбин вақти - 3,7% беморларда гиперкоагуляцион томонга ўзгаришининг аниқланиши билан исботланган.

4. СОЎК оғирлик даражаси ва ЮИК билан коморбидлик ҳолатининг

коагуляция маркерлари билан юқори корреляцион боғлиқлиги исботланиб, ҳамда СОЎК билан оғриган беморларда чуқур гемостазиологик бузилишларнинг «каскад» кўринишида бўлиши исботланди.

5. Коагуляция маркерлари даражасининг ошиши ҳамда антикоагуляция ва фибринолиз танқислиги билан намоён бўлувчи чуқур «гемостазиологик стресс» ҳолати аниқланиб, у СОЎК билан оғриган беморларнинг 52%да ва ЮИК билан коморбидлик ҳолати бўлган СОЎК беморларининг 68%да кузатилди, бу ўз навбатида антикоагулянт медикаментоз даволашни талаб этади.

6. СОЎК билан оғриган беморларда тизимли яллиғланиш кескинлигини тасдиқловчи яллиғланиш маркерлари ошиши, гемостаз таркибий қисмларининг фаоллашуви билан ўзаро боғлиқлиги исботланиб, бу яллиғланиш омиллари баланд беморларнинг 77,3%-100%да – Виллебранд омилининг ва 51,6-100%да – гемостазнинг коагуляцион омилларининг ошиши билан тасдиқланди. Бу ўз навбатида СОЎК билан оғриган беморлар орасида тромбоген асоратларнинг олдини олишда ангиопротектор ва антикоагуляцион терапияни олиб бориш ёндашувларини ишлаб чиқариш заруриятини белгилайди.

7. 42,6% СОЎК билан оғриган беморларда гиперкоагуляцион силжишнинг юқори ва максимал хавфи аниқланиб, бу юқори даражада улардаги предикторлар йиғиндиси билан боғлиқдир: беморлар ёшининг 60 дан юқорилиги (1,26 баробар), турмуш тарзи хавф омиллари – чекишнинг мавжудлиги (2,75 баробар), ортикча тана вазни (2,1 баробар), сурункали юрак етишмовчилиги белгиларининг мавжудлиги (1,3 баробар), СОЎКнинг I типда авж олиши (4,7 баробар), гипоксемия (8,84 баробар), обструктив типдаги кескин бузилишлар (1,75 баробар), ҳужайравий яллиғланиш фаоллиги (1,27 баробар), «қизил» куртакнинг зўриқиши (1,22 баробар), гиповолемия (1,22 баробар), яллиғланишни бартараф этиш учун ГКС суткалик дозасининг 30 мг дан ортиклиги (2,91 баробар) ҳамда стратификацион хавфни инобатга олган ҳолда антикоагуляцион даволашни дифференциялашган ёндошув билан тайинланишини талаб этади.

8. СОЎК билан оғриган беморларда касалликнинг авж олиш даврида «ҳамроҳ» иккиланган антиагрегант даволаш, уч компонентли антиагрегант даволашнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти аниқланган бўлиб, мазкур ёндошув 88% ҳолатларда гемостазнинг томир-тромбоцитар ва коагуляцион компонент кўрсаткичларининг меъёрлашишини таъминланди. Иккиланган антиагрегант терапиянинг «превентив» курси СОЎК билан оғриган беморларда 93% ҳолатларда гемостаз кўрсаткичларини назорат қилишга эришиш ва тромботик эпизодларнинг 4 баробар камайтиришга имкон яратди.

9. Тавсия этилаётган СОЎК билан оғриган беморларни олиб бориш тамойиллари, ишлаб чиқилган калькулятор асосида претромботик бузилишлар ривожланиши юқори хавф гуруҳларини шакллантириш ва гемостазиологик бузилишларни ташхислашда тактик ёндашувларни ўз ичига олган бўлиб, бу ишланманинг амалиётга татбиқ қилишда тиббий самарадорликни 1 га тенглашиши ва иқтисодий самарадорликни 70%ни ташкил этиши билан тасдиқланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ И
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

АБДУГАНИЕВА ЭЛЬНОРА АБРАЛОВНА

**ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И
ОПТИМИЗАЦИЯ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.1.PhD/Tib744.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель: **Ливерко Ирина Владимировна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Махмудова Азиза Джумановна**
доктор медицинских наук
Каюмов Улугбек Каримович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Национальный научный центр
фтизиопульмонологии Министерства
Здравоохранения Республики Казахстан**

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109.г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (PhD) доктора философии можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 года.
(протокол рассылки № _____ от « ____ » _____ 2020 года)

А.Г. Гадаев
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Л. Аляви
Председатель Научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значимую социально-экономическую проблему для системы государственного здравоохранения, не имеющую тенденции к улучшению. По данным ВОЗ «...в настоящее время 210 миллионов человек по всему миру страдает ХОБЛ. ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире, а к 2030 году ХОБЛ может стать 3-й ведущей причиной смерти в мире»¹. Общность факторов риска и фенотипических детерминант определяют высокую степень ассоциации ХОБЛ с ишемической болезнью сердца, ишемическим инсультом и венозной тромбоземболией, которые, в свою очередь, являются следствием гиперкоагуляции или тромбоза, и считаются одной из ведущих причин смерти пациентов с ХОБЛ. Широкое распространение тромботических и претромботических состояний среди пациентов с ХОБЛ увеличивает число и длительность госпитализаций, приводит к экономическим потерям и повышению показателя смертности среди данной группы больных.

На мировом уровне целый ряд исследований направлен на изучение причин развития гемостазиологических нарушений при ХОБЛ. В формировании гемостазиологических нарушений при ХОБЛ имеющих значение в изменении течения заболевания и повышение летальности имеет значение сочетание ХОБЛ с серьезными сопутствующими заболеваниями, что повышает риск сердечно-сосудистой смертности среди пациентов ХОБЛ в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев и происходит во время тяжелых обострений ХОБЛ. Сердечно-сосудистые катастрофы являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов ХОБЛ. Несмотря на весомую роль гемостазиологических нарушений при ХОБЛ, стандарты лечения пациентов не включают лекарственный компонент, направленный на лечение данных состояний. На сегодняшний день выдвигается гипотеза о мультифакториальности формирования гемостазиологических нарушений при ХОБЛ.

В настоящее время в нашей стране проводятся широкомасштабные мероприятия по социальной защите населения, усовершенствованию системы здравоохранения, в том числе указано, что «...наблюдается рост больных с экологически опосредованными заболеваниями органов дыхания, особенно хронической обструктивной болезнью легких, не проводится донозологическая ранняя скрининговая функциональная диагностика...»². В

¹ GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://goldcopd.org/download/326/>.

² Постановления Президента Республики Узбекистан №ПП-4191 от 13 февраля 2019 года «О мерах по усовершенствованию системы оказания специализированной фтизиатрической и пульмонологической помощи»

рамках данных задач, чрезвычайно важно последовательное развитие пульмонологии, в частности оптимизация мер ранней диагностики риска развития осложнений и разработка новых методов лечения при ХОБЛ, как одной из трех лидирующих неинфекционных заболеваний являющихся основными причинами летальности в стране и как результат снижение показателей инвалидности и смертности при данной патологии. Исследования направленные на изучение детерминант способствующих частым тромботическим эпизодам при ХОБЛ и разработка профилактических мер являются перспективным направлением в медицине.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 7 февраля 2017 года и № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4191 от 13 февраля 2019 года «О мерах по совершенствованию системы оказания специализированной фтизиатрической и пульмонологической помощи», №ПП-4063 от 18 декабря 2018 года «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Вопросам изучения диагностических аспектов, патогенетических механизмов формирования и прогрессирования заболевания и оптимизации подходов терапии и реабилитации ХОБЛ посвящены многочисленные исследования (Белевский А.С. и соав., 2018; Wedzicha J.A. et al., 2013; Rossi A. et al., 2014; Bruselle G. et al., 2015; McCarthy V. et al., 2015; Miravittles M. et al., 2016; Vas Fragoso C.A. et al., 2016; Malas M. et al., 2016) и результаты, которых обобщаются в согласительных документах Глобальной инициативы по ХОБЛ (Баранова Е.Н., 2017; GOLD, 2017). Имеется широкий спектр исследований, определяющих мультиморбидность патологии (сочетание более 2-х заболеваний) при ХОБЛ и оказывающих негативное влияние на течение заболевания (Jaramillo J.D. et al., 2015; de Torres J.P. et al., 2015; Masa J.F. et al., 2016; Bhatt S.P. et al., 2016; Houben-Wilke S. et al., 2017). Проведены единичные исследования по изучению причин претромботических и тромботических состояний среди пациентов с ХОБЛ, направленные на оценку интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови и роли тромбофилий (Шелест Е.А. с соавт., 2014);

изучение тромбогенных факторов риска у пациентов в обострение ХОБЛ (Привалова Е.В., 2010; Чучалин А.Г., Цеймах И.Я. и соавт., 2015); изучение макро и микрореологических параметров крови среди пациентов с ХОБЛ (Егорова М.М., Овчинникова О.А. с соавт., 2011); изучение гемореологического профиля у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и ХОБЛ (Егорова М.М. с соавт., 2012); говорящие о наличии гиперкоагуляционных состояний у пациентов с ХОБЛ.

Имеется небольшое количество зарубежных исследований, подтверждающих у пациентов ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти, опосредованный субклиническим повреждением миокарда на фоне гиперкоагуляционного состояния, а также инфекцией дыхательных путей и воспалением (Patel A.R.C., Donaldson G.C. at al., 2012; Patel A.R.C., Kowlessar V.S. at al., 2012). Некоторые исследования указывают на роль системного воспалительного ответа в развитии тромботических состояний (Polosa R., 2013).

В Узбекистане научные исследования, проводимые в рамках проблемы ХОБЛ, ранее затрагивали вопросы по изучению факторов риска развития и диагностики заболевания (Рустамова М.Т., 1992; Ибрагимова Н.М., 2004), оценки предикторов прогрессирования и риска неблагоприятного исхода ХОБЛ (Убайдуллаева К.М., 2010; Ливерко И.В. с соавт., 2011; Убайдуллаева Н.Н., 2018), развития мультиморбидности и экстрапульмональных нарушений при ХОБЛ (Муминов К.П., 2019). Проведенные исследования по изучению геостазиологических изменений у больных ХОБЛ в Узбекистане отражены в работах Садыковой Г.А. (2018), в которых установлена прямая корреляционная связь между степенью активности ХОБЛ и максимальной степенью АДФ-индуцированной агрегации с цитологической характеристикой тромбоцитов; в работах Муминова К.П. (2016), где у пациентов с ранними стадиями ХОБЛ установлено состояние патологической активизации клеточного и плазменного звена гемостаза и в исследованиях Аляви А.Л. и соавт. (2008), оценивающих динамику качественной характеристики тромбоцитов по их адгезии и агрегации у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести.

Работ, отражающих изучение единого «каскада» параметров системы коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза, дисфункции эндотелия, системного воспаления и ряда фенотипических предикторов, как основных детерминант развития гиперкоагуляционных состояний у больных ХОБЛ, и показывающих «весовое» значение факторов изучаемых систем в прогнозе риска развития гиперкоагуляционных состояний, одной из основных причин смерти пациентов с ХОБЛ, в доступной нам литературе не встречено. В связи с вышеизложенным, актуальной проблемой современной пульмонологии является оптимизация подходов профилактики, диагностики и лечения гемостазиологических нарушений у больных ХОБЛ.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в

соответствии с основным направлением научных исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии и прикладного проекта ПЗ–201709279 «Разработка персонализированных подходов гемостазиологической терапии в профилактике тромбогенных нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких, на основе выявления генетических и фенотипических детерминант гемостаза» (2018-2020 гг).

Целью исследования является разработать дифференцированные подходы к профилактике и лечению гемостазиологических нарушений у больных ХОБЛ.

Задачи исследования:

изучить структуру клинических диагнозов среди умерших по причине тромботических катастроф;

оценить соотношение маркеров, определяющих гемостатическое равновесие-систем коагуляция и антикоагуляции и уровня фибринолитической активности и их системные взаимосвязи у больных ХОБЛ;

изучить взаимосвязь факторов системного воспаления с маркерами гемостазиологического равновесия коагуляция-антикоагуляция и фибринолиза у больных ХОБЛ;

определить индивидуально-типологические критерии риска претромботических и разработать алгоритм ранней диагностики тромботических нарушений у больных ХОБЛ;

разработать принципы ведения больных ХОБЛ с учетом стратификационного риска тромботических нарушений.

Объектом исследования составили 123 больных ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии Республиканского специализированного медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии, 162 пациента, состоящих на учете у кардиолога и проживающих в г. Ташкенте и 20 практически здоровых людей, составивших группу контроля, а также заключения 281 протоколов вскрытий за 2013-2014 годы, проведенных в городском патологоанатомическом центре при 1-клинической больнице г.Ташкента.

Предмет исследования составили венозная кровь, сыворотка, антропометрия, функциональные параметры кардиореспираторной системы.

Методы исследований. Использованы общеклинические, биохимические, коагулометрические, инструментальные методы исследования, валидизированные вопросники и методы статистического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что ХОБЛ, как заболевание с системными эффектами воспаления, сопровождается также и состоянием глубокого «гемостазиологического стресса», определяющейся различными силами корреляционных связей прямой и обратной направленности между фенотипическими составляющими и показателями коагуляции,

антикоагуляции и фибринолитической активностью;

определена тесная ассоциативная связь между фенотипическими детерминантами и гемостазиологическим равновесием и показана малая информативность скрининг тестирования системы коагуляции для диагностики гемостазиологических нарушений у больных ХОБЛ;

разработаны критерии прогноза риска развития претромботических состояний у больных ХОБЛ и принципы ведения пациентов в зависимости от степени риска развития претромботических состояний;

представлены обоснованные доказательства мультиморбидности ХОБЛ, сопряженный с высоким риском гиперкоагуляционных состояний определяющее обязательный компонент профилактической направленности при антикоагуляционной терапии «сопровождения» при обострении заболевания и «превентивной» антиагрегантной терапии в период после обострения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана «весовая значимость» фенотипических предикторов высокого риска развития гемостазиологических нарушений у пациентов ХОБЛ, модифицированная в «Калькулятор расчета рисков нарушений гемостаза», и представлен алгоритм, предполагающий проведение обязательного обследования на диагностику гемостазиологических нарушений и их мониторинга;

разработаны клинические и биологические маркеры высокого риска сдвига гиперкоагуляционной направленности и предложены дифференцированные подходы пациент-ориентированного назначения антиагрегантной терапии в режиме терапии «сопровождения» и «превентивной» терапии, индивидуализируя препараты, курсы и длительность терапии для больных ХОБЛ.

Достоверность результатов исследования подтверждена методически примененными в исследовании современными теоретическими подходами и методами, достаточным объемом выборки больных и обоснованным использованием в исследовании взаимодополняющих клинических, биохимических, инструментальных и статистических методов, сопоставимостью полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная ценность полученных результатов исследования заключается в уточнении механизмов взаимоотношений системы коагуляции-антикоагуляции и фибринолиза, опосредованные формированием у больных ХОБЛ состояния глубокого «гемостазиологического стресса», что позволило выдвинуть обоснованные доказательства наличия высокого тромбогенного риска при ХОБЛ и доказать необходимость антиагрегантной терапии.

Практическая значимость работы заключается в том, что для внедрения результатов в практику предложен калькулятор расчета риска и алгоритм к выбору тактики ведения и лечения больных ХОБЛ в зависимости от стратификационного риска развития тромботических осложнений,

предусматривающее компонент антикоагуляционной терапии в режимах «сопровождения» при обострении заболевания и «превентивной» - в период 3-6 месяцев от обострения, что обеспечило около 70% экономического эффекта.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов научного исследования по оценке системы гемостаза у больных ХОБЛ:

утверждены методические рекомендации «Дифференцированный подход к профилактике гиперкоагуляционных нарушений у пациентов хронической обструктивной болезнью легких, методом количественной оценки фенотипических предикторов и биомаркеров и формированием групп риска» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/304 от 6 декабря 2019 года). Данные методические рекомендации позволили объективизировать группы повышенного риска гиперкоагуляционных нарушений у больных ХОБЛ, привлечь внимание специалистов к данной проблеме и обосновывать их действия в рамках активной профилактики тромботических катастроф среди данной категории пациентов.

утверждены методические рекомендации «Дифференцированный метод терапии гиперкоагуляционных нарушений при хронической обструктивной болезни легких» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/304 от 6 декабря 2019 года). Данные методические рекомендации обеспечивают дифференцированное назначение антикоагуляционной терапии у ХОБЛ с учетом прогноза рисков гиперкоагуляционного нарушения системы гемостаза, позволившей добиться стабилизации ее параметров и нормализации индекса гемостазиологического равновесия в обострение заболевания, а также профилировать тромботические эпизоды в период после обострения заболевания.

Полученные научные результаты по оптимизации подходов профилактики, диагностики и лечения гиперкоагуляционных нарушений у больных ХОБЛ внедрены в клиническую практику отделения терапии Ташкентской городской клинической больницы №3 и отделение пульмонологии и аллергологии Самаркандского Городского медицинского объединения (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/222 от 11 декабря 2019 г). Внедрение научных результатов отражено показателями медицинской эффективности, составившими 1, около 70% экономического эффекта и уменьшение удельного веса тромботических эпизодов в 4 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были доложены и обсуждены на 14 научных конференциях, из них на 7 международных и на 7 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 5 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты сведения о научной и практической значимости полученных результатов, о внедрении в практику результатов исследования, об апробации и опубликованности результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Хроническая обструктивная болезнь легких: медико-социальное бремя, факторы и риски развития гемостазиологических нарушений, оптимизация подходов их профилактики и лечения: медико - социальное бремя, факторы и риски развития гемостазиологических нарушений, оптимизация подходов их профилактики и лечения»** проведен подробный анализ отечественных и зарубежных научных исследований по проблеме гемостазиологических нарушений и мультиморбидности при ХОБЛ. Проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные изучению факторов и основных звеньев нарушения гемостаза в клинической практике и их развитие у больных ХОБЛ. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики гемостазиологических нарушений в клинической практики, а также определены нерешенные или требующие уточнения вопросы по данной проблеме, доказывающие необходимость продолжения научных исследований.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методы исследования больных»** дана общая характеристика клинического материала, описаны методы исследования. Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями GOLD (2017). С целью определения частоты мультиморбидности использованы скрининговые анкеты по выявлению ХОБЛ и опросник Халфена-Роуза для скрининга на выявление ИБС. Объектом ретроспективного анализа протоколов вскрытий явились заключения 281 протоколов вскрытий пациентов.

В исследование были включены 123 больных ХОБЛ, в том числе тяжелой (38,2%) и крайне-тяжелой стадии (61,8%), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении РСНПМЦФиП в период 2016-2019 гг. Средней возраст лиц, включенных в исследование составил $64,1 \pm 18,7$ лет и длительность болезни $18,5 \pm 2,5$ лет. Группу контроля составили 20 здоровых лиц сопоставимых по возрасту.

Решение задач, поставленных в исследовании, обеспечивалось комплексным многоплановым обследованием больных с использованием клинических, функциональных, биохимических, иммуноферментных, коагулометрических и статистических методов. Всем больным при поступлении в клинику и на момент выписки проводили клинические и лабораторно-

инструментальные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ. В работе использованы валидизированные оценочные шкалы и индексы: индекс курения (пачка/лет), ИМТ (m/h^2), индекс адаптационных реакций оценивали по методу Гаркави Л.Х. (1990), индекс Кердо, определяющий состояние вегетативной нервной системы, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛК) и тип обострения ХОБЛ по классификации Anthonisen et al. (1987).

Оценку системы внешнего дыхания проводили методом компьютерной спирометрии на аппарате «СМП-21/01. – Р-Д» («Монитор», Россия) с проведением фармакологической пробы с ингалированием 400-600 мг β_2 -агониста короткого действия, которая считалась положительной при приросте более 12%, что соответствовало международным рекомендациям.

Наряду с этим были проведены специальные методы исследования:

оценка гемостазиологических параметров крови с учетом их уровней включала оценку маркеров коагуляции, антикоагуляции, фибринолиза и скрининговых показателей гемостаза: агрегация тромбоцитов, индуцированная, с применением индукторов АДФ в дозах 0,1 мкМ и 5 мкМ и адреналина в дозе 10 мкг/мл изучалась на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Россия); фибриноген-методом Клаусса («Фибриноген-тест», РЕНАМ, Россия); растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК) - 0-фенатролиновым методом («РФМК-тест», Технология стандарт, Россия); Д-димер - методом латексной агглютинации (TechnoLEIA D-dimer Latex Kit, Биохиммак, Россия); Фактор Виллебранда - оптическим методом; Антитромбин 3 - оптическим методом (Реахром АТ-III); протеин С - тест-набор реагентов - «Протеин С. Скрининг тест. ПФА-3» (РЕНАМ, Россия); активность плазминогена-оптическим методом («Реахром –плазминоген ФА-2 набор»); каллекреин зависимый фибринолиза плазмы крови - набор «ХIIа зависимы фибринолиз» РЕНАМ (Россия). Скрининговые показатели гемостаза включили в себя определение тромбинового времени, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ);

оценка системного воспаления воспроизводилась по показателям С – реактивный белок (СРБ), интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли альфа (альфа ФНО): СРБ определяли латекс методом (CRP Latex, Cypress diagnostics, Belgium), интерлейкины 1,6,8 - методом сэндвич- варианта твердофазного иммуноферментного анализа (Интерлейкин – 1,6,8 - ИФА-БЕСТ, Россия), α -ФНО - методом сэндвич - варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей –альфа в сыворотке крови (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, Россия). Тестирование проведено в лаборатории «Молекулярной генетики и клеточных технологий» НИИГиПК.

Методологические подходы выбора антиагрегантной терапии определялись доказанными эффектами в соответствии с фармакологическими инструкциями по использованию: Аргинин использовался в дозе 42 мг/мл по 100 мл ежедневно, курсом 5 -10 дней; Эноксипорин натрия применялся в дозе в дозе 40 мг (0,4 мл), курс 5-7 дней; Клопидогрель применялся в дозе по 75 мг

в сутки, курс 14 дней- 6 месяцев; Дипиридамо́л назначался в дозе 200 мг/сут, курс 2 недель - 6 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования проводили с применением современных вычислительных систем типа IBM при помощи пакета стандартных программ—«Excel». Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда \pm ошибка средней величины ($M \pm m$). В качестве статистической гипотезы использовались значения с уровнем $p < 0,05$ и $p < 0,01$ (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%). Для сравнения средних значений между группами применяли парный критерий t Стьюдента. Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводился корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r . Для оценки степени риска развития тех или иных состояний использовался метод наибольшего правдоподобия.

В третьей главе **«Тромбогенные фатальные эпизоды в структуре мультиморбидности и предикторы патоморфологического «марша» смерти при заболеваниях органов дыхания»** представлены результаты ретроспективного анализа причин смерти, показывающие, что по заболеваниям основной причиной смерти, которых явились тромбогенные катастрофы, болезни органов дыхания составляли 21,5%, уступая лишь болезням системы кровообращения — 65,6%. При болезнях органов дыхания структура причин смерти определена тромбозами в 80,8%, дыхательной недостаточностью 9,6%, желудочно-кишечными кровотечениями 5,8%, септическим шоком 4%. Отмечен высокий удельный вес фатальных тромботических событий при ХОБЛ, в структуре которых ОИМ составляет 76,1%, ОНМК по ишемическому типу - 18,5%, ТЭЛА - 3,3% и тромбоз мезантериальных артерий - 2,2%. Анализ медицинской документации протоколов вскрытия показал, что ХОБЛ регистрирована на момент аутопсии лишь в 13,9%, при этом по результатам патоморфологической диагностики признаки ХОБЛ идентифицированы в 37,0% случаях, практически у каждого 3 умершего.

Оценка встречаемости патоморфологического диагноза ХОБЛ отмечена в более высокой ассоциации случаев ишемической болезни сердца (61,5%) и сосудистыми заболеваниями мозга (25%).

Сравнительный анализ встречаемости патоморфологических маркеров ИБС и гипертонической болезни, оцениваемый по показателям атеросклероза коронарных артерий (АСКА), а также массы сердца (МС) и толщины левого желудочка (ТСЛЖ), показал достоверно значимую частоту среди лиц с морфологическими признаками ХОБЛ, что свидетельствует о гиподиагностике ИБС у больных ХОБЛ (рис.1). Высокий удельный вес у лиц с морфологическими признаками ХОБЛ предикторов тромботических событий (АСКА, ТСЛЖ и МС), подтверждают гипотезу о высоком риске тромбогенных катастроф при ХОБЛ.

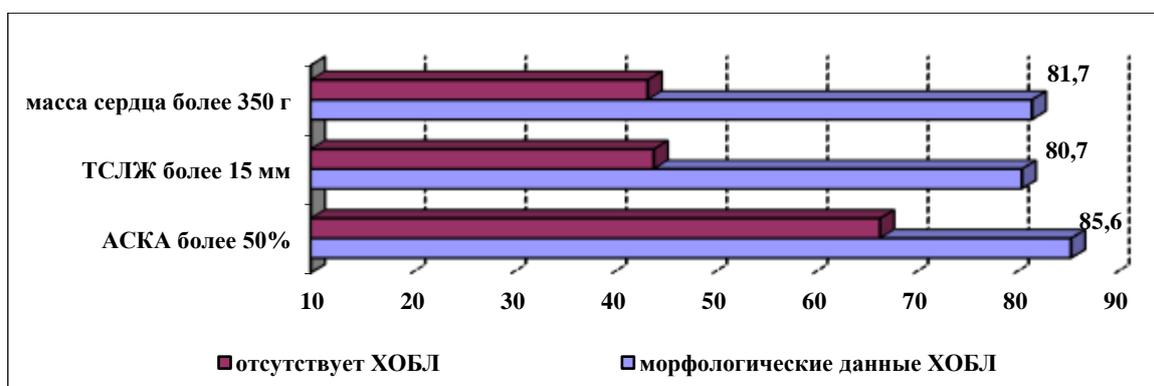


Рис.1. Частота встречаемости патоморфологических маркеров ИБС и гипертонической болезни у лиц с патоморфологическими признаками ХОБЛ

В четвертой главе «**Частота, характер и особенности гемостазиологических нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких**» представлены результаты, отражающие процесс изменения характера и степень выраженности показателей коагуляционного и антикоагуляционного звена гемостаза фибринолитической активности у больных ХОБЛ в зависимости от фенотипических проявлений и утяжеления степени тяжести болезни, дана оценка дана оценка их корреляционных взаимосвязей и представлены фенотипические и биологические маркеры, определяющие прогноз риска сдвига гемостазиологического равновесия к гиперкоагуляции у больных ХОБЛ.

Определена низкая диагностическая значимость скрининговых параметров коагулограммы, демонстрирующая у больных ХОБЛ при повышенных показателях - фибриногена и РФМК в 17,5% случаях укорочения времени АЧТВ менее 23 сек, свидетельствующее о гиперкоагуляционном сдвиге, снижение тромбинового времени менее 8 секунд в 3,8% и 2,6% случаях, и показателя ПТИ более 122% - в 10% и 6,9% случаях, соответственно, преимущественно среди больных с резким и резко выраженным повышением фибриногена и РФМК.

Установлена высокая корреляционная связь маркеров коагуляции со степенью тяжести ХОБЛ и ее коморбидностью с ИБС с уровнем фибриногена ($r=0,46$), Д-димера ($r=0,48$ и $r=0,66$) и фактором Виллебранда ($r=0,44$ и $r=0,62$) показана положительная корреляционная зависимость средней силы. С утяжелением стадии ХОБЛ до крайне-тяжелой уровень фибриногена возрастает в 1,56 раза ($4,72 \pm 0,28$ г/л), уровень РФМК возрастает в 2,3 раза ($9,74 \pm 0,49$ мг/100мл), Д-димер - на 3,9% и фактор Виллебранда - на 3,3%. У больных ХОБЛ с коморбидностью ИБС маркеры коагуляции имеют более выраженное повышение. Так, уровень фибриногена повышается в 1,63 раза ($4,89 \pm 0,18$ г/л) по отношению к группе контроля и на 5,0% по отношению к группе больных ХОБЛ; РФМК - в 2,2 раза ($9,34 \pm 0,36$ мг/100 мл) и на 3,7%, соответственно; фактор Виллебранда- в 1,2 раза по отношению к группе больных ХОБЛ и Д-димер - на 14,7% выше соответственно больным ХОБЛ. Отмечен «каскадный» характер глубоких гемостазиологических нарушений у больных ХОБЛ, что характеризуется закономерностями с умеренным

повышением Д-димер констатировано в 59,1% случаев повышение фибриногена и в 95,4% - повышение уровня РФМК, а при значительных уровнях его повышения отмечается 100% повышение уровней фибриногена и РФМК. Аналогичная закономерность отмечена и для фактора Виллебранда с ролью потенцирующей запуск гемостазиологического «каскада» (рис.2).

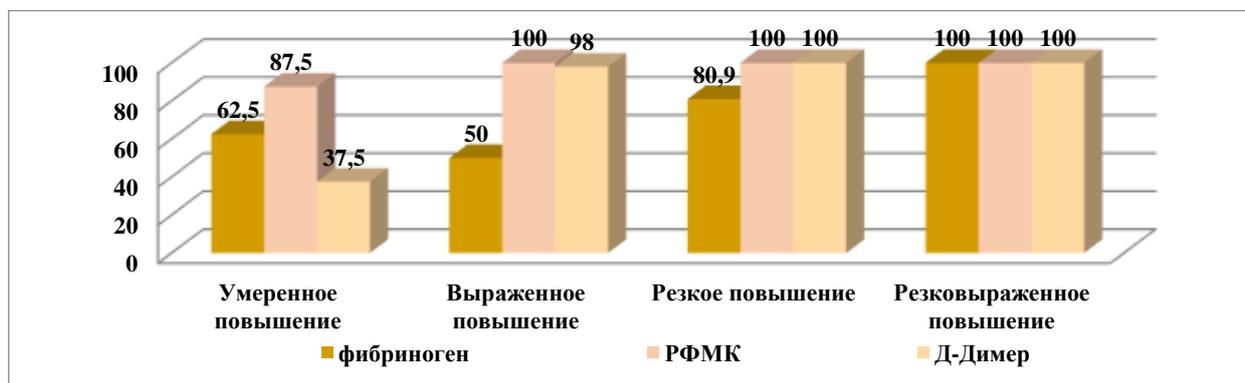


Рис. 2. Частота повышения показателей гемокоагуляции в зависимости от характера повышения фактора Виллебранда

Между факторами коагуляционного звена гемостаза установлена положительная корреляционная связь средней и сильной связи (табл.1).

Таблица 1

Корреляционные коэффициенты коагуляционного звена гемостазиологического профиля

	Корреляционные коэффициенты			
	Коагуляционное звено гемостазиологического профиля			
	Фибриноген	РФМК	Д-димер	Фактор Виллебранда
Фибриноген		0,68	0,75	0,83
РФМК	0,68		0,56	0,62
Д-димер	0,75	0,56		0,94
Фактор коморбидности ИБС	0,83	0,62	0,94	

Результатами исследования отмечено, что система антикоагуляционного звена гемостаза и фибринолитической активности у больных ХОБЛ с ее различными фенотипическими проявлениями не поддерживается адекватным уровнем компенсаторных сдвигов, направленных на преодаление коагуляционного стресса. Удельный вес больных ХОБЛ с измененными уровнями параметров антикоагуляции варьировал от 1,6% до 3,3%, что определяет состояние близкое к дефициту антикоагуляционных параметров (табл.2).

Таблица 2

Частоты и характер отклонений показателей антикоагулянтной системы и фибринолиза

Показатели	n	Характер отклонений показателей, %		
		Снижение ($\leq 1,65\sigma$)	Норма ($M \pm 1,65\sigma$)	Повышение ($\geq 1,65\sigma$)
Антитромбин 3, %	123	-	115 (93,5 \pm 2,2)	8 (6,5 \pm 2,2)
Протеин С, мг/мл	123	4 (3,3 \pm 1,6)	119 (96,7 \pm 1,6)	-
Плазминоген, %	123	2 (1,6 \pm 1,1)	110 (89,4 \pm 2,8)	11 (8,9 \pm 2,6)
Каллекреин зависимый фибринолиз, мин	123	8 (6,5 \pm 2,2)	113 (91,9 \pm 2,4)	2 (1,6 \pm 1,1)

Отмечено, что ведущим антикоагуляционным маркером является антитромбин 3, который имеет обратную корреляционную связь с другими факторами антикоагуляционного звена и факторами фибринолиза: АТ3 и протеин С ($r=-0,3$) средней силы; между протеин С и плазминогеном ($r=-0,3$) средней силы и между каллекрин-зависимым фибринолизом и плазминогеном ($r=-0,3$). Выявлено что коморбидное состояние в виде ИБС обуславливает выраженную напряженность системы антикоагулянтных факторов, проявляющееся большем удельным весом, измененных параметров в сторону гиперкоагуляции (рис.3). Отмечено что, система антикоагуляции отвечает несбалансированным ответом на повышение коагуляционного звена, что проявляется обратными корреляционными взаимосвязями между системой коагуляция-антикоагуляция и фибринолиза. Количественные гемостазиологические параметры систем коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза по отношению к условной норме ($M \pm 1,65\delta$) в зависимости от индекса гемостазиологического равновесия, как представлены на рисунке 4.

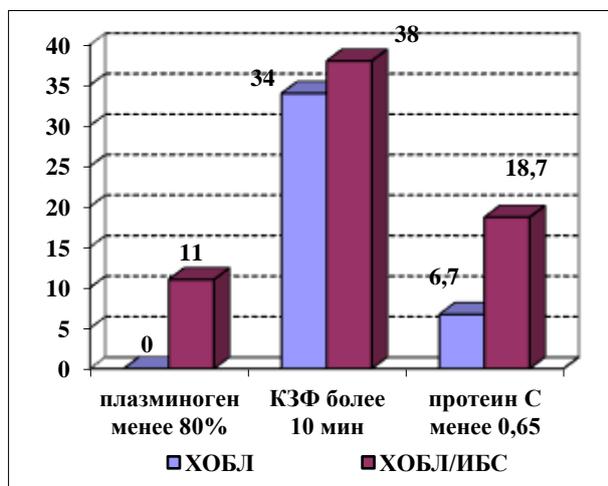


Рис.3. Частота измененных параметров антикоагуляции (дефицит) в зависимости от фенотипа заболевания

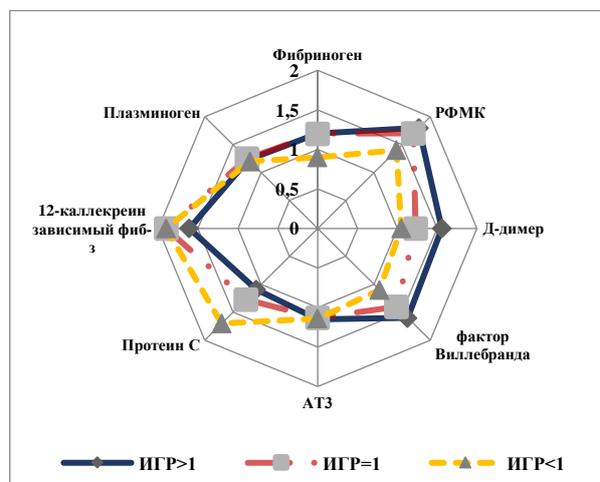


Рис.4. Индексы соотношения показателя к уровню условной нормы параметров

Результаты позволили нам выделить предикторы, определяющие сдвиг гемостазиологического равновесия в сторону гиперкоагуляции. для пациентов ХОБЛ, значимыми предикторами гиперкоагуляционной направленности являются возраст старше 60 лет, повышающий риск гиперкоагуляционной настроенности в 1,26 раз; женский пол в 1,25 раз; курение в 2,75 раз; избыточная масса тела в 2,1 раз; тромботические эпизоды в анамнезе в 4,1 раз; наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 1,3 раз; I тип обострения заболевания в 4,7 раз; сатурация кислорода меньше 94% в 8,84 раз; ОФВ₁ ниже 30% в 1,75 раз; гемоглобин более 130 г/л в 2,81 раз, эритроциты более $4 \cdot 10^6$ в 1 мкл в 1,22 раз, гематокрит более 45% в 1,22 раз, индекс сдвига лейкоцитов более 2,2 в 1,27 раз, повышение СОЭ свыше 20 мм/час в 1,19 раз и суточный прием системных ГКС более 30 мг преднизолона в сутки в 2,91 раз.

Анализ частоты встречаемости состояния гемостазиологического «стресса», определяющего гиперкоагуляционную напряженность у больных

ХОБЛ, показал увеличение частоты встречаемости гиперкоагуляционной напряженности ($ИГР \geq 1$) с 36,1% до 44,7% с утяжелением стадии ХОБЛ, и с 24% до 52% с присоединением коморбидного фона ИБС.

В пятой главе «Системное воспаление и взаимосвязь с системой гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких» представлены результаты, отражающие характер и степень выраженности маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ в зависимости от фенотипических проявлений заболевания, и их влияние на процесс изменения показателей звеньев гемостаза коагуляции-антикоагуляции и фибринолитической активности.

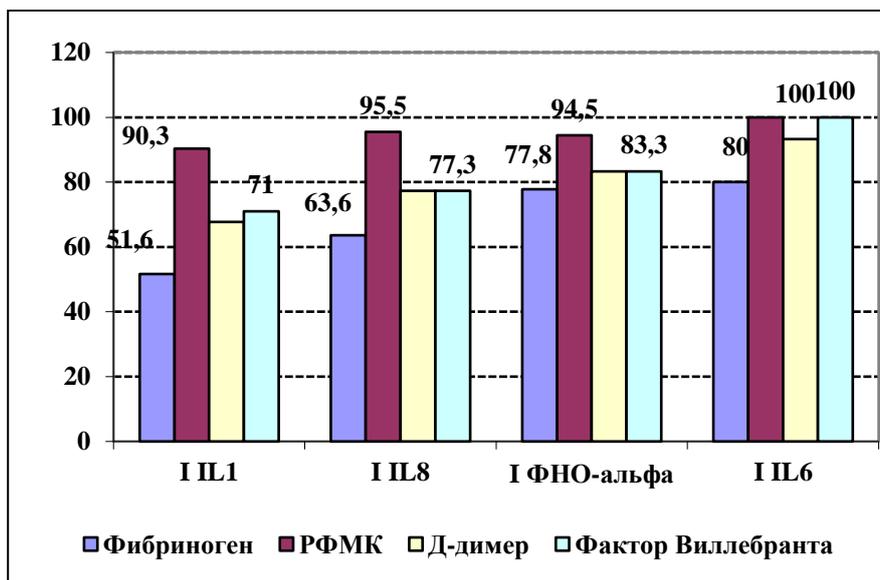


Рис.5. Частоты повышенных уровней показателей коагуляции и повышенных маркерах системного воспаления

Результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов подтвердили данные их нарастания у лиц ХОБЛ и отразили их большую выраженность у лиц ХОБЛ с коморбидной патологией, где уровень ИЛ-1 показал повышение на 18,8% по отношению к больным ХОБЛ, ИЛ-6 - на 5,3%, ИЛ-8 - на 31,8% и α -ФНО -на 20,2%, что говорит о синергизме в повышении факторов системного воспаления при мультиморбидности. Оценка взаимосвязи факторов системного воспаления с показателями коагуляции показывает, что повышение провоспалительных маркеров резко изменяет направленность гемостазиологического равновесия в сторону гиперкоагуляции, что подтверждается повышением уровней показателей фибриногена, РФМК, Д-димера и фактора Виллебранда у подавляющего числа больных ХОБЛ с повышенными показателями маркеров системного воспаления (рис.5). При анализе уровней повышения фактора Виллебранда, как маркера дисфункции эндотелия, больший удельный вес резковыраженных показателей фактора наблюдался при повышенных показателях ИЛ-1 (66,7%), ИЛ-6 (67,8%) и α -ФНО (64,3%). Данный факт определяет необходимость обеспечения подходов в лечении больных ХОБЛ ангиопротекторной защиты в профилактике тромбозов. Корреляционный анализ взаимосвязей между

факторами коагуляции (фибриноген, РФМК, Д-димер и фактор Виллебранда) и показателями системного воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6 и α -ФНО показал положительную связь слабой силы (от $r=0,17$ до $r=0,29$). При оценке взаимосвязей между факторами антикоагуляционной системы и факторами системного воспаления преобладала обратная корреляционная связь слабой силы между уровнем ИЛ -1, ИЛ-6, α -ФНО и протеином С (от $r=-0,13$ до $r=-0,20$), прямая корреляционная связь между ИЛ-6 с плазминогеном ($r= 0,45$) средней силы; - α -ФНО с КЗФ ($r= 0,15$) и плазминогеном ($r= 0,10$) слабой силы; - ИЛ-8 с протеином С ($r=0,14$) слабой силы.

В шестой главе **«Оптимизация подходов профилактики и лечения больных хронической обструктивной болезнью легких»** представлены результаты многофакторного анализа фенотипических и биологических предикторов в прогнозе риска развития тромботических нарушений, позволивших разработать как алгоритм менеджмента ведения больных, так и определить дифференцированные подходы тактики лечения больных ХОБЛ с учетом их стратификационного риска гемостазиологических нарушений.

Установлено, что использование разработанной шкалы/калькулятора индивидуально-типологических характеристик и рутинных клинико-лабораторных параметров с количественной оценкой риска протромботических нарушений среди больных ХОБЛ идентифицирует до клинические нарушения у 4 из 10 больных с минимальным и у 8 из 10 пациентов с высоким диапазоном риска и обосновывать их действия в рамках активной профилактики тромботических катастроф среди данной категории пациентов. Достоверность предлагаемой прогностической шкалы риска развития тромботических нарушений и степени прогностических рисков оценена по результатам изменения гемостазиологических параметров. У лиц с максимальным прогнозируемым риском (в диапазоне от +2,5 до +6,72) отмечается 100% встречаемость повышенных показателей фибриногена ($8,2\pm 0,7$ г/л), РФМК ($12,6\pm 1,4$ мг/100мл), Д-димера ($174,8\pm 20,4$ нг/мл), и фактора Виллебранда ($230,8\pm 24,2\%$), подчеркивающих крайне высокую гиперкоагуляционную настроенность, в том числе в 80-90% случаев у лиц с резким и резко выраженным повышением уровня показателей. У лиц с высоким риском (в диапазоне – 1,73 до + 2,49) отмечается в 80-84% встречаемость повышенных показателей фибриногена ($5,7\pm 0,3$ г/л), РФМК ($12,0\pm 0,6$ мг/100мл), Д-димера ($137,9\pm 9,0$ нг/мл) и фактора Виллебранда ($168,9\pm 9,9\%$), в том числе до 40% случаев с резким и резко выраженным повышением уровня показателей. У лиц с низким риском (в диапазоне -5,96 до – 1,74) отмечена встречаемость повышенных показателей фибриногена, РФМК, Д-димера и фактора Виллебранда, в том числе в 42 и 54% случаев и лишь с умеренным и выраженным повышением коагуляционных параметров.

Разработанная шкала стратификационного риска легла в основу предлагаемой дифференцированной тактики назначения «сопроводительной» и «превентивной» антитромботической/антикоагулянтной терапии в комплексном подходе ведения пациентов ХОБЛ (Рис. 6).

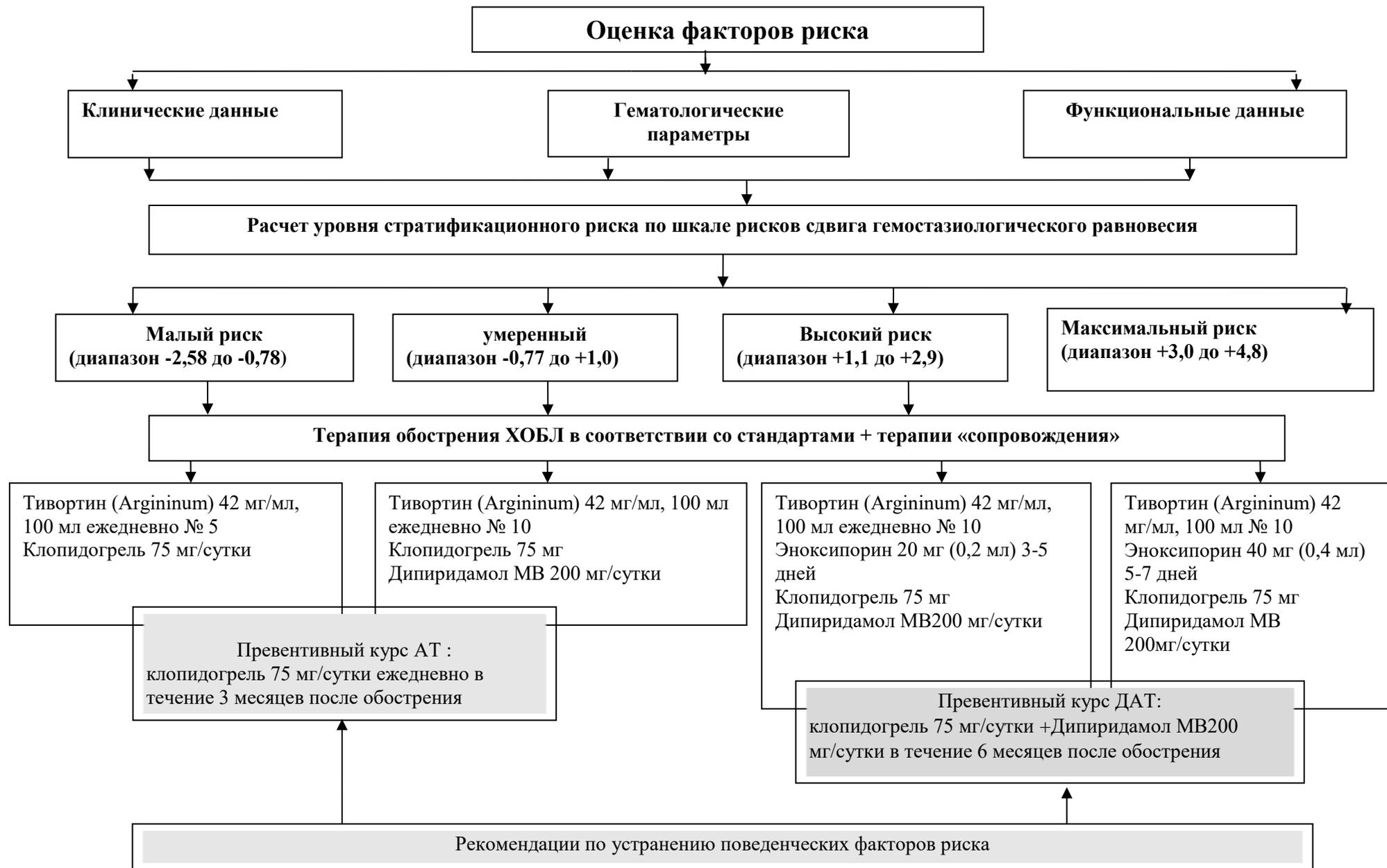


Рис.6. Алгоритм назначения антикоагулянтной терапии больным ХОБЛ в зависимости от нарушений гемостазиологического равновесия

Результаты исследования по оценке эффективности предлагаемых режимов терапии «сопровождения» у больных ХОБЛ в обострение показали, что у 83% больных с малым риском, 88% -умеренным и у 86,7% с высоким /максимальным риском отмечена положительная динамика в показателях системного воспаления и параметрах гемостаза по отношению к условной норме, которая представлена на рисунке 7.

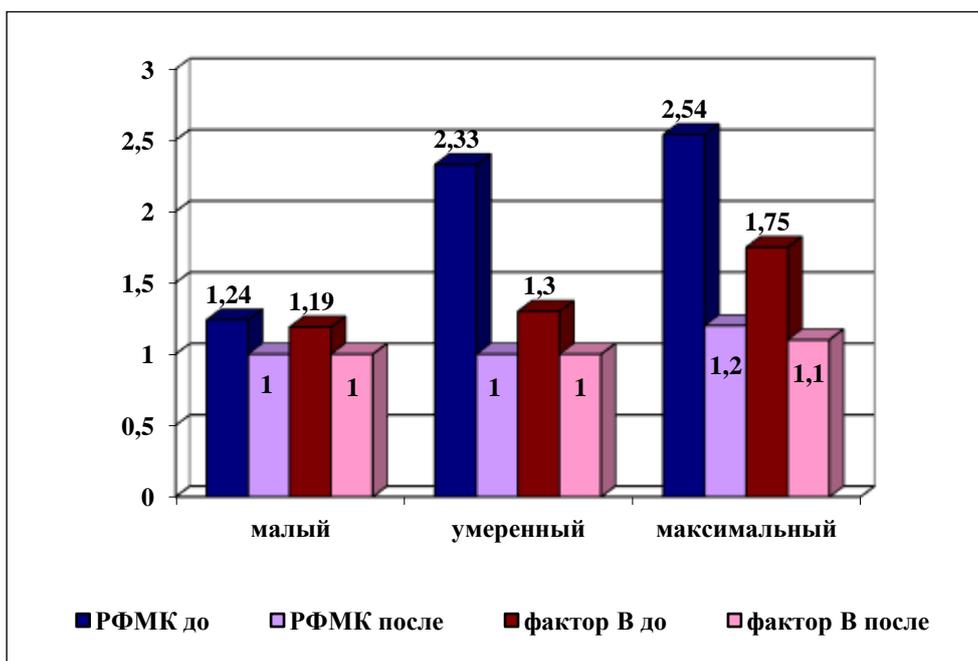


Рис.7. Показатели коагуляции до и после «сопроводительной» терапии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Гемостазиологические нарушения у пациентов хронической обструктивной болезнью легких и оптимизация мер профилактики и лечения» сделаны следующие выводы:

1. По результатам ретроспективного анализа, в структуре заболеваний, осложненных тромботическими событиями, как причиной смерти, болезни органов дыхания занимают второе место (21,5%), уступая болезням системы кровообращения (65,6%). В структуре тромботических событий при патологии легких, преобладающей причиной смерти отмечен острый инфаркт миокарда в 69% случаях, ТЭЛА (5%) и тромбоз мезентериальных сосудов (2,4%).

2. Установлен факт высокой мультиморбидности в прижизненной гиподиагностики ХОБЛ, подтвержденный патоморфологическими маркерами заболевания в 61,5% случаях, ассоциирующихся с высоким удельным весом морфологических признаков сердечно-сосудистой патологии и значимых тромботических предикторов – атеросклероза коронарных артерий (85,6%), массой сердца более 350 г (57,6%) и толщина

стенок левого желудочка более 15 мм (57,6%).

3. Доказана низкая диагностическая значимость скрининговых параметров коагулограммы у больных ХОБЛ, определяемая гиперкоагуляционными порогами показателей: АЧТВ у 17,5% больных, ПТИ - у 10% и тромбинового времени - у 3,7% больных ХОБЛ.

4. Доказана высокая корреляционная связь маркеров коагуляции со степенью тяжести ХОБЛ и ее коморбидностью с ИБС и отмечен «каскадный» характер глубоких гемостазиологических нарушений у больных ХОБЛ.

5. Определено состояние глубокого гемостазиологического стресса, проявляющегося повышенным уровнем маркеров коагуляции и дефицитом системы антикоагуляции и фибринолиза, отмечаемое у 52% больных ХОБЛ и у 68% больных с коморбидным состоянием ИБС и требующее назначения антикоагулянтной медикаментозной коррекции.

6. Доказана связь повышения провоспалительных маркеров, определяющих выраженность системного воспаления у больных ХОБЛ, с активацией компонентов гемостаза, характеризующейся повышением показателя фактора Виллебранда у 77,3-100% больных, и - коагуляционного компонента гемостаза – у 51,6-100% больных с повышенным уровнем воспалительных маркеров, что определяет необходимость разработки подходов к ангиопротекторной и антикоагуляционной терапии в профилактике тромботических осложнений у больных ХОБЛ.

7. 42,6% больных ХОБЛ имеют прогноз высокого и максимального риска гиперкоагуляционного сдвига, который с высокой степенью определяется совокупностью предикторов: возраст старше 60 лет (в 1,26 раза), наличием поведенческих факторов – курение (в 2,75 раза), избыточная масса тела (в 2,1 раза), наличие проявлений хронической сердечной недостаточности (в 1,3 раза), обострение ХОБЛ по I типу (в 4,7 раза), гипоксемия (в 8,84 раза), резкие нарушения по обструктивному типу (в 1,75 раза), активность клеточного воспаления (в 1,27 раза), напряженность «красного» ростка (в 1,22 раза), гиповолемия (в 1,22 раза), суточная доза сГКС для купирования воспаления более 30 мг (в 2,91 раза), и диктует дифференцированный подход применения антикоагуляционной терапии с учетом стратификационного риска.

8. Доказана медико-социальная значимость «сопроводительной» двойной антиагрегантной терапии при обострении ХОБЛ и «тройной» антиагрегантной терапии, которая в 88% обеспечила восстановление показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонента гемостаза. «Превентивный» курс «двойной» антиагрегантной терапии у больных ХОБЛ обеспечил достижение 93% контроля за параметрами гемостаза и в 4 раза снизил частоту тромботических эпизодов.

9. Разработанные принципы ведения пациентов ХОБЛ, в которых объединены подходы к формированию группы повышенного риска развития претромботических нарушений на основе созданного калькулятора и тактические подходы к персонализированной диагностике

гемостазиологических нарушений, обеспечивается показателем медицинской эффективности равный 1 и 70% экономического эффекта от внедрения данной разработки.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC
DEGREE DOCTOR OF SCIENCES 27.06.2017.Tib.30.02
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF TUBERCULOSIS AND PULMONOLOGY**

ABDUGANIEVA ELNORA ABRALOVNA

**HEMOSTASIOLOGICAL DISORDERS IN PATIENT WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OPTIMIZATION OF
PREVENTIVE AND TREATMENT METHODS**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with № B2019.1.PhD/Tib744.

The dissertation was prepared at Republican specialized scientific and practical medical center of tuberculosis and pulmonology

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Information educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Supervisor: **Liverko Irina Vladimirovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Mahmudova Aziza Djumanovna**
Doctor of Medical Sciences

Kayumov Ulugbek Karimovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **National science center of phtisiopulmonology Ministry of Health Republic of Kazakhstan**

The defense of the dissertation will be held on «___»_____ 2020 at ___ at the session of the Scientific Council DSc. 27.06.2017.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation is available at the Information Resource Centre of The Tashkent medical academy. (registered No. ___), (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «___» _____ 2020.

(Registry protocol №___ of «___» _____ 2020).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (PhD))

The aim of the research is to develop differentiated approaches to the prevention and treatment of hemostasiological disorders in patients with COPD.

The object of the study were 123 COPD patients who were hospitalized in the pulmonology department of the Republican Specialized Medical Center for Phthisiology and Pulmonology, 162 patients registered with a cardiologist and living in Tashkent and 20 healthy people who made up the control group, as well as conclusions 281 autopsy protocols for 2013-2014, carried out in the city pathological center at the 1-clinical hospital in Tashkent.

The scientific novelty of the study is as follows:

It is proved that COPD, as a disease with systemic effects of inflammation, is also accompanied by a state of deep hemostasiological stress, determined by various forces of correlation of direct and reverse orientation between phenotypic components and indicators of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic activity;

the features of the associative relationship of the phenotypic determinants of COPD with the nature of changes in hemostasiological equilibrium are proved, and the screening testing of the coagulation system for the diagnosis of hemostasiological disorders in patients with COPD is of low information content;

criteria for predicting the risk of developing prethrombotic conditions in patients with COPD are developed and a patient-oriented management strategy for a patient with COPD is presented, including a component of diagnosis and differentiated treatment approaches depending on the risk of developing prethrombotic conditions;

substantiated evidence of multimorbidity of COPD is presented, which is associated with a high risk of hypercoagulable conditions, which determines the mandatory component of the prophylactic orientation in anticoagulation therapy of “accompaniment” in case of exacerbation of the disease and “preventive” antiplatelet therapy in the period after exacerbation.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study evaluating the hemostatic system in patients with COPD:

methodological recommendations “A differentiated approach to the prevention of hypercoagulable disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease, by the method of quantitative assessment of phenotypic predictors and biomarkers and the formation of risk groups” were approved (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 304 dated December 6, 2019). These guidelines made it possible to objectify the high-risk groups of hypercoagulable disorders in patients with COPD, draw the attention of specialists to this problem and substantiate their actions in the framework of the active prevention of thrombotic catastrophes among this category of patients.

methodological recommendations “Differentiated method for the treatment of hypercoagulable disorders in chronic obstructive pulmonary disease” were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 304 dated December 6, 2019). These guidelines provide a differentiated purpose of anticoagulation therapy for COPD, taking into account the prognosis of the risks of

hypercoagulation disorders of the hemostasis system, which made it possible to stabilize its parameters and normalize the hemostasiological equilibrium index in the exacerbation of the disease, as well as to prevent thrombotic episodes in the period after the exacerbation of the disease.

The scientific results obtained on optimizing approaches to the prevention, diagnosis and treatment of hypercoagulable disorders in patients with COPD have been introduced into the clinical practice of the therapy department of the Tashkent City Clinical Hospital No. 3 and the pulmonology and allergology department of the Samarkand City Medical Association (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 222 from December 11, 2019). The introduction of scientific results is reflected in indicators of medical efficiency, which amounted to 1, about 70% of the economic effect and a decrease in the proportion of thrombotic episodes by 4 times.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I булим; I part)

1. Abduganieva E.A., Liverko I.V. Causes of lethal outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to a retrospective analysis // European science review. – Vienna, 2018. - №11-12. - С. 116-117. (14.00.00; №19).

2. Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А. Методы диагностики и лечения инфаркта миокарда у пациентов ХОБЛ: причины, факторы риска и патогенетическая связь// Вестник ТМА. – Ташкент, 2019. - №2. - С. 22-28. (14.00.00; №13).

3. Абдуганиева Э.А. Коагуляционный профиль у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // Вестник ТМА. – Ташкент, 2019. - №2. - С. 70-74. (14.00.00; №13).

4. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Растворимые фибрин-мономерные комплексы и фактор Виллебранда как маркеры гемостазиологического стресса у пациентов с ХОБЛ // Журнал Биомедицины и практики. – Ташкент, 2019. - №2. - С. 47-52. (14.00.00; №24).

5. Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А. Связь патогенетических механизмов развития инфаркта миокарда с хронической обструктивной болезнью легких: причины и факторы риска // Georgian medical news. - Тбилиси-Нью-Йорк, 2019. - №3(288). - С. 66-69. (Impact factor - 0.22)

6. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Роль системного воспаления в развитии гемостазиологического дисбаланса // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. - №3. - С. 178-187. (14.00.00; №17).

7. Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А. Патогенетические механизмы коморбидности ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких и аспекты их лечения // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. - №3. - С. 187-189. (14.00.00; №17).

II часть (II булим; II part)

8. Абдуганиева Э.А. ХОБЛ-социальное заболевание современности: современные представления, классификация, патогенез и профилактика. // Международная научно-практическая конференция «Современные подходы к профилактике социально значимых заболеваний». – Махачкала, 2012. – С.10-16.

9. Абдуганиева Э.А., Халмухаммедова С.М. Особенности клинического течения и гуморальные маркеры воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких// Материалы IX Байкальской конференции «Сердечно-сосудистые болезни и коморбидность». – Иркутск, 2015. – С.56-63.

10. Абдуганиева Э.А. Воспалительно-коагуляционные взаимодействия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких //

«Актуальные проблемы физического здоровья людей». Материалы IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества VII конгресса пульмонологов центральной Азии – Ташкент, 2016. - С. 45.

11. Абдуганиева Э.А. Изменения в системе гемостаза у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // «Актуальные проблемы физического здоровья людей». Материалы IX конгресса Евро-Азиатского респираторного общества VII конгресса пульмонологов центральной Азии – Ташкент, 2016. - С. 45-46

12. Абдуганиева Э.А. С-реактивный белок как предиктор тромбоза у пациентов с коморбидностью ИБС и ХОБЛ // Материалы международной конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы-2016». - Самара, 2016. - С.157

13. Абдуганиева Э.А. Системное воспаление и гемостаз у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидностью ишемической болезни сердца с хронической обструктивной болезнью легких // Материалы конгресса «Российский Национальный конгресс кардиологов» - Екатеринбург, 2016. - С.255-256

14. Абдуганиева Э.А. Системное воспаление и гемостаз у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидностью ишемической болезни сердца с хронической обструктивной болезнью легких // Материалы конгресса «Российский Национальный конгресс кардиологов». - Екатеринбург, 2016. - С.256-257

15. Абдуганиева Э.А. Роль системного воспаления в развитии гиперкоагуляционных нарушений у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС // Тромбоз, гемостаз и реология. - Москва, 2016. - №3. - С. 35

16. Абдуганиева Э.А. Иммунологический профиль и коагуляционный гемостаз при коморбидности ХОБЛ и ИБС // Медицинский Академический журнал. – Санкт-Петербург, 2016. - №4. - С. 142-143.

17. Абдуганиева Э.А. Состояние вегетативной нервной системы, системного воспаления и гемостаза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких по сравнению с пациентами с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии «Гомельского государственного медицинского университета». - Гомель, 2017. - С.3-5

18. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Гиперкоагуляционные сдвиги у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // Материалы сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине – 2018». - Минск, 2018. - С.307-309

19. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В., Гафнер Н.В. Риски и прогноз гемостазиологических нарушений у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сборник XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2019. – С. 154-155.

20. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В., Ахатов И.М., Абдуллаева В.А.,

Гафнер Н.В. Натрий уретический мозговой пептид и гиперкоагуляционные сдвиги у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // Молодой ученый. - Москва, 2018. - №10.1(196.1). - С.3-5.

21. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Тромбозы как причина смерти при хронической обструктивной болезни легких // Материалы III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». - Екатеринбург, 2018. - С.232-235.

22. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Изменения в системе свертываемости у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины - 2018». - Владивосток, 2018. - С. 722-724.

23. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Особенности ранней диагностики гиперкоагуляционных состояний у пациентов с ХОБЛ // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». - Душанбе, 2018. - С. 395-396

24. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Тромбоз как причина смерти при ХОБЛ. // Материалы XXVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. - Москва, 2018. - С.190-191.

25. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Фибриноген и скрининговые показатели гемостаза при хронической обструктивной болезни легких // Сборник научных трудов IV всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин 2019». - Саранск, 2019. - С. 28-31

26. Абдуганиева Э.А. Инфаркт миокарда как причина летальных исходов у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Материалы 71-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и фармации». - Витебск, 2019. - С.399-401.

27. E. Abduganieva, D.Artikov, I. Liverko. Hypercoagulation as the main cause of death in COPD. // European Respiratory Journal. - Madrid, 2019. - Vol.54 Supl.63. - P.e.1394

28. E. Abduganieva, N.Gafner. Endothelial dysfunction as a predictor of hypercoagulable disorders in patients with COPD. // European Respiratory Journal. - Madrid, 2019. - Vol.54 Supl.63. - P.e.1814

29. Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А., Гафнер Н.В. Дифференцированный подход к профилактике гиперкоагуляционных нарушений у пациентов хронической обструктивной болезнью легких: методические рекомендации. - Ташкент, 2019. - 20 с.

30. Ливерко И.В., Абдуганиева Э.А., Гафнер Н.В., Абдуллаева В.А. Дифференцированный метод терапии гиперкоагуляционных нарушений при хронической обструктивной болезни легких: методические рекомендации. - Ташкент, 2019. - 20 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 06 января 2020 года
Объем – 2,5 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0519-2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru