

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2023.7.1.1800>

# ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.В. Лапицкий<sup>1,3</sup>, В.А. Пупкевич<sup>1</sup>, Т.В. Чирикова<sup>1</sup>, И.С. Двораковский<sup>1</sup>, А.В. Гончарик<sup>2</sup>, Л.В. Картун<sup>2</sup>, Е.В. Ходосовская<sup>2</sup>, Ж.А. Ибрагимова<sup>2</sup>, Н.П. Митьковская<sup>3</sup>

Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр МО ВС Республики Беларусь»<sup>1</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», лаборатория биохимических методов исследования<sup>2</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней<sup>3</sup>  
lapitskiy1973@mail.ru

УДК 616.24-036.12-008:611.018.74

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; хроническая дыхательная недостаточность, нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, коагулопатия потребления, тромбовоспаление.

**для ЦИТИРОВАНИЯ.** Д.В. Лапицкий, В.А. Пупкевич, Т.В. Чирикова, И.С. Двораковский, А.В. Гончарик, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская, Ж.А. Ибрагимова, Н.П. Митьковская. Динамика показателей свертывающей системы крови в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности и дисфункции эндотелия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2023, Т. 7, № 1, С. 1800–1815.

Публикация посвящена изучению показателей системы гемостаза, маркеров функции эндотелия, про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности и нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. Авторами выделена группа пациентов с признаками коагуло-

патии потребления как проявление иммунотромбоза, установлена связь нарушений в системе гемостаза с гипоксемией и выраженной дыхательной недостаточностью. Также авторами выделена группа пациентов с признаками тромбовоспаления, показана его роль в сосудистом повреждении. Разработан алгоритм клинической оценки пациентов с коагулопатией потребления, тромбовоспалением и высказано предложение об их дальнейшем ведении.

## DYNAMICS OF BLOOD COAGULATION SYSTEM INDICATORS DEPENDING ON THE SEVERITY OF CHRONIC RESPIRATORY FAILURE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.V. Lapitski<sup>1,3</sup>, V.A. Pupkevich<sup>1</sup>, T.V. Chirikova<sup>1</sup>, I.S. Dvorakovski<sup>1</sup>, A.V. Goncharik<sup>2</sup>, L.V. Kartun<sup>2</sup>, E.V. Hodosovskaya<sup>2</sup>, Zh.A. Ibrahimova<sup>2</sup>, N.P. Mitkovskaya<sup>3</sup>

432 Order of the Red Star Chief Military Clinical Medical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus<sup>1</sup>

Belarusian State Medical University, Biochemical Laboratory<sup>2</sup>

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Medicine, Minsk, Belarus<sup>3</sup>  
lapitskiy1973@mail.ru

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease; chronic respiratory failure, disorders of hemoglobin oxygenation in arterial blood, disseminated intravascular coagulation, thromboinflammation.*

**FOR REFERENCES.** D.V. Lapitski, V.A. Pupkevich, T.V. Chirikova, I.S. Dvorakovski, A.V. Gonchari, L.V. Kartun, E.V. Hodosovskaya, Zh.A. Ibrahimova, N.P. Mitkovskaya. Dynamics of blood coagulation system indicators depending on the severity of chronic respiratory failure and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2023, vol. 7, no.1, pp. 1800–1815.

The publication is devoted to the study of hemostasis system parameters, markers of endothelial function, pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the severity of chronic respiratory failure and disorders of arterial blood hemoglobin oxygen saturation. The authors have singled out a group of patients with signs of disseminated intravascular coagulation as a manifestation

of immune thrombosis; the relationship of hemostasis disorders with hypoxemia and severe respiratory failure has been established. The authors also singled out a group of patients with the signs of thromboinflammation and demonstrated its role in vascular damage. The algorithm of clinical evaluation of patients with disseminated intravascular coagulation, and thromboinflammation is developed and their further management strategy has been suggested.

## Введение

В настоящее время в литературе накапливаются данные о том, что у значительной части пациентов, госпитализирующихся с нарастанием симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), причиной ухудшения легочной функции является острый эпизод тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2, 3]. Распространенность ТЭЛА у пациентов с ХОБЛ оценивается в диапазоне от 3,3% до 29,1%, а также отмечается более высокая госпитальная летальность в этой группе пациентов [4, 5, 6]. Ретроспективные популяционные исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХОБЛ тромбоз глубоких вен и ТЭЛА достаточно часто не диагностируются в клинической практике [7, 8]. По этой причине ХОБЛ была определена как независимый предиктор поздней диагностики венозного тромбоза и ТЭЛА [9, 10].

В качестве патогенетического звена, способствующего венозной тромбоэмболии, рассматривается иммунотромбоз (ИТ), развивающийся в условиях системного воспалительного ответа низкого уровня и являющийся результатом сложных взаимодействий между тромбоцитами и клетками врожденного иммунитета (нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами) с участием комплемента, провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, экспрессии тканевого фактора, клеток эндотелия [11, 12, 13]. Физиологически ИТ служит эффективным способом ограничить распространение патогенов в кровотоке. В дополнение к блокированию вторгшихся патогенов в месте их проникновения ИТ вызывает значительные сопутствующие повреждения тканей посредством их гипоперфузии и ишемии. Чрезмерная активация ИТ приводит к развитию тромбовоспаления (ТрВ), последствия которого могут быть лишь частично предотвращены использованием современных антитромботических схем. Выраженная активация ИТ с развитием ТрВ не только способствуют тромботи-

ческим осложнениям острых инфекционных заболеваний, но и является важнейшим триггером неинфекционных сердечно-сосудистых заболеваний. Пусковым механизмом в этих условиях может быть хроническое воспаление низкого уровня [14, 15, 16, 17].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется потерей биодоступности эндотелий-производных защитных факторов, таких как оксид азота и простаглицлин, чем способствует утрате атромбогенности эндотелия, усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию клеток иммунной системы, приводит к повышению выработки прокоагулянтных факторов (тромбина) и истощению естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С). Результатом данных изменений с одной стороны является отложение депозитов фибрина внутри сосудов и расстройство микроциркуляции с последующим нарушением функций внутренних органов, с другой стороны – стимуляция атерогенеза в артериях, которые подвержены ТрВ, обусловленному условиями течения крови (скорость, напряжение сдвига) и анатомией, что делает места разветвления артерий наиболее уязвимыми [18, 19, 20, 21].

В исследовании Vørvik et al. [22] продемонстрирована зависимость венозных тромбозов от нарушения функции внешнего дыхания: ХОБЛ III-IV стадий по GOLD [23] ассоциируется с 2-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии по сравнению с лицами с нормальными результатами спирометрии. Данное обстоятельство наводит на мысль о роли гипоксемии в развитии ТрВ. Используя модель венозного тромбоза Gupta N. et al. [24] показали, что системная гипоксия ускоряет тромбоэмболические события и этот эффект опосредуется гипоксия-индуцируемым фактором 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). Анализ литературных источников свидетельствует о недостаточном количестве экспериментальных и клинических данных о влиянии гипоксемии на тромбообразование.

**Цель:** изучить показатели свертывающей системы крови у пациентов с ХОБЛ и оценить

их динамику в зависимости от выраженности хронической дыхательной недостаточности (ХДН) и нарушений насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (НГЭК), установить их взаимосвязь с маркерами эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и гипоксии.

### Материалы и методы

Объект исследования: 100 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет, нижний и верхний квартили соответственно – 64 и 69 лет. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физического осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MASC-1 с определением таких показателей как жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС50), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС75) [25]. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья (группа А – 1 человек (1,0%), группа В – 44 человек (44,0%), группа С – 1 человек (1,0%), группа D – 54 человек (54,0%) и классам тяжести дыхательных нарушений (GOLD1 – 15 человек (15,0%), GOLD2 – 37 человек (37,0%), GOLD3 – 35 человек (35,0%), GOLD4 – 13 человек (13,0%)) [23]. Структура сопутствующей патологии у пациентов исследуемой группы: ишемическая болезнь сердца (ИБС) установлена у 29 человек (29,0%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 45 человек (45,0%), заболевания периферических артерий – у 7 человек (7,0%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК) – у 6 человек (6,0%), сахарный диабет 2 типа (СД2) без поражения органов-мишеней – у 6 человек (6,0%), с поражением органов-мишеней – у 15 человек (15,0%), хроническая болезнь почек (ХБП), стадии 3 и 4 – у 10,0 человек (10,0%), язва желудка или двенадцатиперстной кишки – у 31 человек (31,0%), стеатогепатоз – у 15 человек (15,0%). Всего сопутствующая патология выявлена у 80 пациентов (80,0%). В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее

1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибрилляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациенты наблюдаемой группы получали следующую терапию ХОБЛ: короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты – 26 человек (26,0%), короткодействующие холинолитики – 36 человек (36,0%), ингаляционные кортикостероиды – 27 человек (27,0%), длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты – 29 человек (29,0%), длительнодействующие холинолитики – 13 человек (13,0%). Всего пациентов, получающих терапию ХОБЛ, – 58 человек (58,0%). По поводу сопутствующей патологии пациенты принимали следующие лекарственные средства:  $\beta$ -блокаторы 35 человек (35,0%), ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла – 2 человека (2,0%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 41 человек (41,0%), блокаторы рецепторов ангиотензина II – 16 человек (16,0%), антагонисты кальциевых каналов – 15 человек (15,0%), нитраты – 3 человека (3,0%), другие вазодилататоры – 5 человек (5,0%), мочегонные – 8 человек (8,0%), антиаритмические средства – 5 человек (5,0%), сердечные гликозиды – 1 человек (1,0%), статины – 23 человека (23,0%), антиагреганты – 17 человек (17,0%), антикоагулянты – 6 человек (6,0%), блокаторы протонной помпы – 3 человека (3,0%). Всего пациентов, получавших терапию сопутствующей патологии, – 68 человек (68,0%). В целом принимали лекарственные средства по какой-либо причине – 83 человека (83,0%).

Пациентам проведено исследование клинических анализов крови (в том числе определение уровня тромбоцитов – Тр) и мочи (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме венозной крови, гликозилированный гемоглобин – HbA<sub>1c</sub>) и липидов, коагулограммы (АЧТВ, АЧТВ контрольной плазмы – АЧТВ<sub>к</sub>, соотношение АЧТВ/АЧТВ<sub>к</sub>, тромбиновое время – ТВ, протромбиновый индекс – ПТИ, фибриноген – ФГ, Д-димеры – D-dim). Выполнялись электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления.

Для оценки функционирования системы гемостаза определялись плазминоген (PLG), протеин С (РС), антитромбин-3 (АТ-3), ин-

гибитор плазминогена  $\alpha$ 2-антиплазмин ( $\alpha$ 2-PI) хромогенным методом, протеин S (PS), антиген к фактору Виллебранда (Ag-vW), Д-димеры (D-dim) иммунотурбодиметрическим методом [26, 27].

Определение маркеров воспаления, противовоспалительной защиты, функции эндотелия, факторов повреждения эндотелия, показателей антиоксидантной и антиферментной защиты, повреждения сосудистого русла и органов дыхания проводилось в лабораторных условиях методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, полученной из кубитальной вены пациентов. В качестве маркеров воспаления определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин 17А (ИЛ-17А), интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В качестве показателей противовоспалительной активности изучались интерлейкин 4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Для оценки функции эндотелия определялись эндотелин 1 (END1), простагландин (P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>), тромбомодулин (ТМ), растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1), костимулирующая молекула, индуцирующая активацию антигенпредставляющих клеток (CD40L), ВВ-форма тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB). Для оценки повреждающих эндотелий факторов определялись гомоцистеин (homo), эластаза полиморфноядерных гранулоцитов (ELANE), гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 $\alpha$ ), интерстициальная коллагеназа (MMP-1), желатиназа В (MMP-9). Для оценки антиоксидантной и антиферментной активности определяли тканевую ингибитор металлопротеиназ (TIMP-1), Cu/Zn-зависимую супероксиддисмутазу (SOD),  $\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-AT). Маркерами повреждения сосудистого русла и органов дыхания служили липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ФЛ-А2), сурфактантный белок D (SP-D). Определялся маркер стимуляции ангиогенеза васкулоэндотелиальный ростовой фактор VEGF [28].

Для диагностики ХДН использован разработанный авторами способ [29] одновременного проведения нагрузочного тестирования и пульсоксиметрии. В качестве нагрузочного теста (НТ) использовалась велоэргометрическая проба (ВЭМ) и/или тест с 6-минутной ходьбой (6МТ). 6МТ проводился по стандартному протоколу (R.L. Enright, D.L. Sherill, 1998) с расчетом должного показателя пройденного расстояния в метрах для мужчин (Д6МТ (метры) =  $7,57 \times \text{рост (см)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 309$ ) и нижней границы нормы (НГН (метры) = Д6МТ (метры) - 139). Переносимость физической нагрузки в 6МТ характеризовалась как низкая (III) – прой-

денное расстояние менее НГН, средняя (II) – пройденное расстояние более НГН, но менее Д6МТ; высокая (I) – пройденное расстояние более Д6МТ. ВЭМ проводилась по следующему протоколу (Д.М. Аронов, В.П. Лупанов, 2002): I ступень – 25–50 Вт, прирост нагрузки на каждой следующей ступени – 25 Вт. Длительность ступени – 2 минуты. Переносимость физической нагрузки относительно освоенной ступени характеризовалась как: низкая (III) – 25–50 Вт; средняя (II) – 75–100 Вт; высокая (I) – 125 Вт и более.

Компьютерная пульсоксиметрическая система позволила получить данные относительно насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) как в покое, так и во время физической нагрузки у всех пациентов исследуемой группы. Если SpO<sub>2</sub> в покое составляло более 90% и во время физической нагрузки SpO<sub>2</sub> снижалось  $\geq 4\%$ , но не ниже 90% (J. Trueman, C. Hacking, 2015) диагностировалась стадия компенсации легочной функции и обозначалась буквой А. В случае уровня SpO<sub>2</sub> в покое менее 90% (SpO<sub>2</sub>покоя < 90%) или во время физической нагрузки SpO<sub>2</sub> снижалось менее 90% устанавливалась стадия декомпенсации легочной функции и обозначалась буквой Б. Снижение SpO<sub>2</sub>  $\geq 4\%$ , но не ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация (НД) с SpO<sub>2</sub> > 90% (НД > 90%). Снижение SpO<sub>2</sub> ниже 90% при проведении физической нагрузки обозначалось как нагрузочная десатурация с SpO<sub>2</sub> < 90% (НД < 90%). Стадии SpO<sub>2</sub>покоя < 90%, НД > 90%, НД < 90% объединены общим термином «нарушения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом» – НГАК.

Результаты тестирования оценивались следующим образом. Проба считалась неинформативной, если критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ. В случае отсутствия критериев компенсации/декомпенсации и достижения субмаксимальной ЧСС при любом пройденном расстоянии в 6МТ или при любой нагрузке, которую смог освоить пациент на ВЭМ, считалось, что ХДН нет (ХДН0). Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась по формуле  $0,75 \times (220 - \text{возраст})$  и служила критерием адекватно выполненной физической нагрузки.

Компенсированная ХДН I степени (ХДН IА) устанавливалась при выполнении критерия компенсации и освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более Д6МТ. Декомпенсированная ХДН I степени (ХДН IБ) устанавливалась при выполнении критерия декомпенсации

и освоенной нагрузке в 125 Вт и выше на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ. В том случае, когда выполнялся критерий компенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ диагностировалась компенсированная ХДН II степени (ХДН IIA). Если при освоенной нагрузке в 75–100 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее 6МТ выполнялся критерий декомпенсации, диагностировалась декомпенсированная ХДН II степени (ХДН IIB). ХДН считалась компенсированной III степени (ХДН IIIA), если критерий компенсации выполнялся при освоенной нагрузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН. ХДН считалась декомпенсированной III степени (ХДН IIIB), выполнен критерий декомпенсации в покое или во время нагрузочного тестирования (при освоенной на-

грузке в 25–50 Вт на ВЭМ или в 6МТ пройдено расстояние менее НГН).

С помощью отечественной пульсоксиметрической системы «Пульсар» оценивались средний уровень SpO<sub>2</sub> за период наблюдения (SpO<sub>2</sub>ср., %), минимальное значение SpO<sub>2</sub> за период наблюдения (SpO<sub>2</sub>миним., %), доля времени, в течение которого SpO<sub>2</sub> находилось менее 90,0% за период наблюдения (%t-SpO<sub>2</sub> < 90,0%). Периоды наблюдения определялись как время сна (программа Сон) и время суточного мониторинга (программа Общ.). Данные показатели рассматривались как инструментальные проявления гипоксемии.

Полученные данные обрабатывались с использованием программ Statistica 10.0, SPSS Statistics 26.0. Все изучаемые переменные проверены на нормальность распределения с помощью критерия  $\chi^2$ . Ввиду того, что большинство изучаемых переменных не имели нормального закона распределения, данные представлены в виде Me (25%-75%) (Me – медиана данных выборки, (25%-75%) – верхний и нижний квартили). Сравнение медианы выборки с константой проводилось с помощью медианного одновыборочного критерия. Для межгрупповых парных сравнений изучаемых показателей использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. С целью выявления характера взаимосвязей между переменными, представленными в числовой форме, и переменными, представленными в номинальной или порядковой шкалах, использовался метод бинарной логистической регрессии и ROC-анализ с расчетом чувствительности (Se), специфичности (Sp), а также отношения шансов с границами доверительного интервала (ОШ(L-U)). При необходимости определялась оптимальная точка отсечения (ТО) на ROC-кривой, основываясь на индексе Юдена (максимальной сумме Se+Sp) [30, 31, 32].

Таблица 1. Показатели системы гемостаза изучаемой группы пациентов с ХОБЛ (N = 100)

Показатель	Медиана (Me)	Нижний квартиль (25%)	Верхний квартиль (75%)	Нормальные значения	P
Тр × 10 <sup>9</sup> /л	232,0	193,0	262,5	150,0–350,0	>0,05
АЧТВ/АЧТВк	0,98	0,93	1,0	0,85–1,1	>0,05
ТВ, сек	15,0	13,0	17,0	9,0–12,0*	<0,001
ПТИ, %	97,0	92,0	101,0	90,0–105,0	>0,05
ФГ, г/л	4,3	3,7	4,8	1,8–4,0	>0,05
D-dim, мкг/мл	0,7	0,5	0,9	<0,5	<0,001
homo, мкг/л	13,7	10,3	16,5	<10,0	<0,001
РС, %	115,0	100,0	130,0	70,0–140,0*	>0,05
PS, %	115,5	107,0	125,0	72,2–123,3*	>0,05
АТ-3, %	103,0	89,0	118,0	83,0–128,0*	>0,05
α2-PI, %	102,5	98,0	108,0	89,3–112,1*	>0,05
PLG, %	91,7	82,4	100,0	76,5–129,7*	>0,05
Ag-vW, %	233,0	147,0	338,0	41,1–157,0*	<0,001

Примечания: \* – диапазон нормальных значений приведен в инструкции производителя наборов (Instrumentation Laboratory Company, USA); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, Тр – тромбоциты, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген, D-dim – D-димеры, homo – гомоцистеин, РС – протейин С, PS – протейин S, АТ-3 – антитромбин-3, α2-PI – ингибитор плазминогена α2-антиплазмин, PLG – плазминоген, Ag-vWF – антиген к фактору Виллебранда.

Table 1. Hemostasis system parameters in the study group of patients with COPD (N = 100)

Parameters	Median (Me)	Lower quartile (25%)	Upper quartile (75%)	Reference range	P
PLT × 10 <sup>9</sup> /L	232.0	193.0	262.5	150.0–350.0	>0.05
aPTT	0.98	0.93	1.0	0.85–1.1	>0.05
TT, sec	15.0	13.0	17.0	9.0–12.0*	<0.001
PT, %	97.0	92.0	101.0	90.0–105.0	>0.05
FG, g/L	4.3	3.7	4.8	1.8–4.0	>0.05
D-dim, µg /mL	0.7	0.5	0.9	<0.5	<0.001
homo, µg /L	13.7	10.3	16.5	<10.0	<0.001
PC, %	115.0	100.0	130.0	70.0–140.0*	>0.05
PS, %	115.5	107.0	125.0	72.2–123.3*	>0.05
AT III, %	103.0	89.0	118.0	83.0–128.0*	>0.05
α2-PI, %	102.5	98.0	108.0	89.3–112.1*	>0.05
PLG, %	91.7	82.4	100.0	76.5–129.7*	>0.05
Ag-vWF, %	233.0	147.0	338.0	41.1–157.0*	<0.001

\* Reference range is given in the kit manufacturer's instructions (Instrumentation Laboratory Company, USA). COPD, chronic obstructive pulmonary disease; PLT, platelets; aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; PT, prothrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimer; homo, homocysteine; PC, protein C; PS, protein S; AT III, antithrombin III; α2-PI, alpha 2-antiplasmin; PLG, plasminogen; Ag-vWF, von Willebrand factor antigen.

## Результаты

Показатели системы гемостаза пациентов изучаемой группы с ХОБЛ приведены в таблице 1. Следует отметить, что некоторые из них значимо отличаются от нормальных значений. Так, ТВ (15,0(13,0-17,0) сек) превышает верхнюю границу диапазона нормы 12,0 сек (p < 0,001), D-dim (0,7(0,5-0,9) мкг/л) превышает пороговый уровень 0,5 мкг/л (p < 0,001), уровень homo (13,7(10,3-16,5) мкг/л) выше порогового значения 10,0 мкг/л (p < 0,001), Ag-vW (233,0(147,0-338,0)%) также превышает верхнюю границу нормального диапазона 157,0% (p < 0,001). Повышение Ag-vW и homo у пациентов с ХОБЛ свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Удлинение ТВ и увеличение D-dim может свидетельствовать о потреблении фибриногена и разрушении фибрина у данной группы пациентов.

У 70,0% пациентов (70 человек) группы исследования диагностированы различные степени ХДН: IIIБ – у 32,0% (32 человек), IIIА – у 2,0% (2 человек), IIБ – у 15,0% (15 человек), IIА – у 7,0% (7 человек), IБ – у 9,0% (9 человек), IA – у 5,0% (5 человек). ХДН отсутствовала у 30,0% (30 человек). У 10,0% (10 человек) выявлена  $SpO_2$  покоя < 90%, у 14,0% (14 человек) установлена НД > 90% и у 46,0% (46 человек) – НД < 90%.

С целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза и ХДН использован метод бинарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ХДН IIIА, IIIБ и РС ( $\chi^2 = 10,0$ ;  $p = 0,002$ ), ХДН IIIБ и PS ( $\chi^2 = 3,8$ ;  $p = 0,05$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и  $\alpha 2$ -PI ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и АЧТВ/АЧТВк ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ), ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и ФГ ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p = 0,02$ ), ХДН IIIА, IIIБ и ТВ ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p = 0,03$ ) (таблица 2). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет показатель системы гемостаза на две категории, ассоциированную с ХДН и не ассоциированную с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ (таблица 2). Для РС оптимальной ТО является 100,5% (значения РС менее ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ). Для PS оптимальной ТО

является 103,0% (значения PS менее ТО ассоциированы с ХДН IIIБ). Для  $\alpha 2$ -PI оптимальной ТО является 97,8% (значения  $\alpha 2$ -PI менее ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для АЧТВ/АЧТВк оптимальной ТО является 0,97 (значения АЧТВ/АЧТВк более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для ФГ оптимальной ТО является 3,55 г/л (значения ФГ более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ). Для ТВ оптимальной ТО является 16,5 сек (значения ТВ более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ). Установлена взаимосвязь между ХДН IIIА, IIIБ, IIБ и HIF-1 $\alpha$  ( $\chi^2 = 28,0$ ;  $p < 0,001$ ). Для HIF-1 $\alpha$  оптимальной ТО является 1,1 нг/мл (значения HIF-1 $\alpha$  более ТО ассоциированы с ХДН IIIА, IIIБ, IIБ).

Повышенные значения ТВ, АЧТВ/АЧТВк, сниженные уровни РС, PS,  $\alpha 2$ -PI у лиц с ХОБЛ и ХДН IIIА, IIIБ, IIБ с учетом повышенных уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (Ag-vW, homo) и D-dim следует трактовать как признаки коагулопатии потребления (КП) в результате чрезмерной активации иммунотромбоза. Используя полученные данные (таблица 2), у пациентов с ХОБЛ разработана комплексная оценка изменений системы гемостаза с помощью баллов. При проведении ROC-анализа для каждого

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
ХДН IIIА, IIIБ – РС	10,0	0,002	100,5%	0,54	0,88	8,2 (2,6-25,0)	<0,001
ХДН IIIБ – PS	3,8	0,05	103,0%	0,28	0,93	5,2 (1,3-20,2)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – $\alpha 2$ -PI	5,1	0,02	97,8%	0,35	0,88	4,0 (1,2-12,8)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – АЧТВ/АЧТВк	4,7	0,03	0,97	0,69	0,67	4,5 (1,9-10,6)	<0,001
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – ФГ	5,5	0,02	3,55 г/л	0,92	0,28	4,2 (1,3-14,1)	0,02
ХДН IIIА, IIIБ – ТВ	4,9	0,03	16,5 сек	0,38	0,8	2,5 (1,0-6,4)	0,05
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – HIF-1 $\alpha$	28,0	<0,001	1,1 нг/мл	0,78	0,78	12,6 (4,0-39,4)	<0,001
ХДН IIIА, IIIБ, IIБ – ИСБ-1	19,7	<0,001	3 балла	0,90	0,55	10,9 (3,2-36,8)	<0,001

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность, ХДН IIБ декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность второй степени, ХДН IIIА – компенсированная хроническая дыхательная недостаточность третьей степени, ХДН IIIБ – декомпенсированная хроническая дыхательная недостаточность третьей степени, РС – протейн С, PS – протейн S,  $\alpha 2$ -PI – ингибитор плазминогена  $\alpha 2$ -антиплазмин, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ФГ – фибриноген, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1.

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
CRF type III (compensated and decompensated) – PC	10.0	0.002	100.5%	0.54	0.88	8.2 (2.6-25.0)	<0.001
CRF type III decompensated – PS	3.8	0.05	103.0%	0.28	0.93	5.2 (1.3-20.2)	0.02
CRF III (compensated and decompensated), II decompensated – $\alpha 2$ -PI	5.1	0.02	97.8%	0.35	0.88	4.0 (1.2-12.8)	0.02
CRF IIIA (compensated and decompensated), II decompensated – aPTT	4.7	0.03	0.97	0.69	0.67	4.5 (1.9-10.6)	<0.001
CRF III (compensated and decompensated), II decompensated – FG	5.5	0.02	3.55 g/L	0.92	0.28	4.2 (1.3-14.1)	0.02
CRF III (compensated and decompensated) – TT	4.9	0.03	16.5 sec	0.38	0.8	2.5 (1.0-6.4)	0.05
CRF (compensated and decompensated), II decompensated – HIF-1 $\alpha$	28.0	<0.001	1.1 ng/mL	0.78	0.78	12.6 (4.0-39.4)	<0.001
CRF (compensated and decompensated), II decompensated – total-1	19.7	<0.001	3 points	0.90	0.55	10.9 (3.2-36.8)	<0.001

CRF, chronic respiratory failure; aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimer; PC, protein C; PS, protein S;  $\alpha 2$ -PI, alpha 2-antiplasmin.

Таблица 2. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза и ХДН

Table 2. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship between hemostasis system parameters and CRF

показателя системы гемостаза рассчитано ОШ как критерий достоверности отличия групп, на которые разделяет выборку ТО. Полученное для каждого показателя системы гемостаза значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ТВ – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы. Общая сумма баллов оцениваемых показателей системы гемостаза (РС, PS,  $\alpha$ 2-PI, АЧТВ/АЧТВк, ФГ, ТВ) – 12. Для каждого пациента с ХОБЛ проведена балльная оценка показателей гемостаза и получена итоговая сумма баллов (ИСБ-1). С целью выявления взаимосвязи показателей системы гемостаза, объединенных с помощью ИСБ-1, и ХДН использовался метод би-

нарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ХДН IIIA, IIIB, IIB и ИСБ-1 ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-1 на две категории, ассоциированные с ХДН IIIA, IIIB, IIB и не ассоциированные с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной точкой отсечения для ИСБ-1 является значение в 3 балла (рисунок 1А). В группе пациентов с ХДН IIIA, IIIB, IIB (49 человек) пациенты с ИСБ-1 в 3 балла и более составили 45 человек. Таким образом, комплексный анализ показателей системы гемостаза позволяет сделать заключение, что КП у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB развивается в 91,8% случаев.

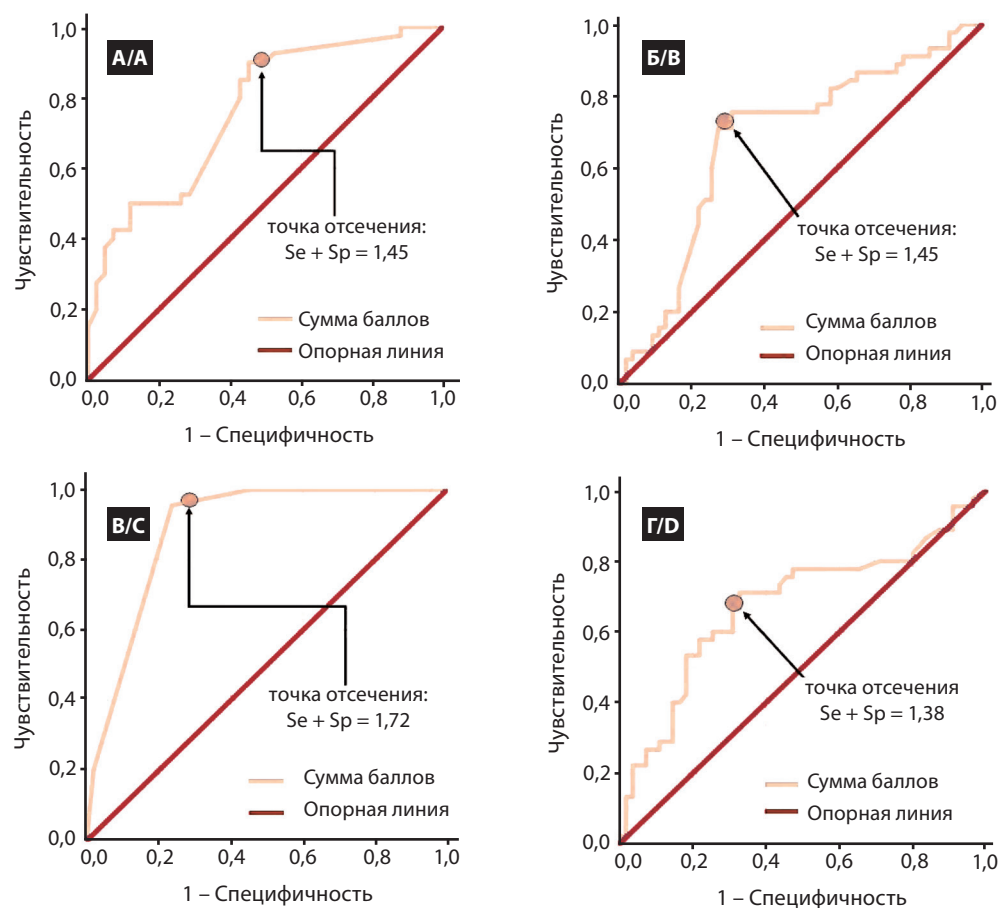


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет: А) ИСБ-1 на две группы: ассоциированную с ХДН IIIA, IIIB, IIB и не ассоциированную с ХДН ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,9; Sp = 0,55; ОШ = 10,9(3,2-36,8),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 3 балла. Б) HIF-1 $\alpha$  на две группы: ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,034$ ; Se = 0,76; Sp = 0,69; ОШ = 6,9(2,4-20,1),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 1,1 нг/мл. В) HfAK на 2 группы: ассоциированную с коагулопатией потребления (КП) и не ассоциированную с КП ( $\chi^2 = 64,8$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,76; ОШ = 70,6(14,6-339,4),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – HD < 90%. Г) ИЛ-8 на две группы: ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой ( $\chi^2 = 8,1$ ;  $p = 0,005$ ; Se = 0,71; Sp = 0,67; ОШ = 5,1(1,8-14,2),  $p = 0,003$ ). Точка отсечения – 10,5 пг/мл.

Figure 1. Results of ROC analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and separates: A) Total-1 into two groups: associated with CRF III (compensated and decompensated), II decompensated, and non-associated CRF ( $\chi^2 = 19,7$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,9; Sp = 0,55; OR = 10.9(3.2-36.8),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was 3 points. B) HIF-1 $\alpha$  into two groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 4.5$ ;  $p = 0.034$ ; Se = 0.76; Sp = 0.69; OR = 6.9(2.4-20.1),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was 1.1 ng/mL. C) SaO<sub>2</sub> disorders into 2 groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 64.8$ ;  $p < 0.001$ ; Se = 0.96; Sp = 0.76; OR = 70.6(14.6-339.4),  $p < 0.001$ ). The cut-off point was desaturation on exertion <90%. D) IL-8 into two groups: DIC-associated and non-DIC-associated ( $\chi^2 = 8.1$ ;  $p = 0.005$ ; Se = 0.71; Sp = 0.67; OR = 5.1(1.8-14.2),  $p = 0.003$ ). The cut-off point was 10.5 pg/mL.

У пациентов с установленной КП отмечены более высокие значения маркера гипоксемии HIF-1 (1,1(0,9-1,4) пг/мл) по сравнению с лицами без КП 0,9(0,6-1,1) пг/мл,  $p = 0,016$  соответственно) и инструментальные проявления гипоксемии: сниженные значения SpO<sub>2</sub> и повышенные значения %t-SpO<sub>2</sub> < 90% в НТ, во время сна и в целом за сутки (таблица 3). С помощью логистической регрессии установлена достоверная взаимосвязь КП и HIF-1α ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p = 0,034$ ). Оптимальная точка отсечения для HIF-1α, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП), является 1,1 нг/мл. Таким образом, повышение HIF-1α более 1,1 нг/мл ассоциировано с КП (рисунок 1Б). Аналогичным способом установ-

лена взаимосвязь КП и HГAK ( $\chi^2 = 64,8$ ;  $p < 0,001$ ). Оптимальная точка отсечения для HГAK, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с КП), является НД < 90%. Таким образом, SpO<sub>2</sub>покоя < 90% и НД < 90% ассоциированы с КП (рисунок 1В).

У лиц с КП показатель системного воспаления ИЛ-8 (14,2(9,4-18,2) пг/мл) значимо выше по сравнению с пациентами без КП (9,1(7,2-13,2) пг/мл,  $p = 0,002$ ). С помощью логистической регрессии установлена достоверная взаимосвязь КП и ИЛ-8 ( $\chi^2 = 8,1$ ;  $p = 0,005$ ). Оптимальная точка отсечения для ИЛ-8, разделяющая выборку на две группы (ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой), является 10,5 пг/мл (рисунок 1Г).

Показатели	КП установлена (45 человек)	КП не установлена (55 человек)	p
ИСБ-1	6,0(3,0-7,0)	3,0(2,0-3,0)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл	14,2(9,4-18,2)	9,1(7,2-13,2)	0,002
SP-D, нг/мл	7,7(4,5-11,3)	6,3(3,7-9,3)	>0,05
HIF-1α, пг/мл	1,1(0,9-1,4)	0,9(0,6-1,1)	0,016
НТ: SpO <sub>2</sub> ср. покоя, %	93,2(91,4-94,7)	95,4(92,7-96,4)	<0,001
НТ: SpO <sub>2</sub> миним., %	85,0(80,0-89,0)	91,0(89,0-94,0)	<0,001
НТ: НД, %	7,2(4,7-11,1)	2,9(1,9-5,6)	<0,001
НТ: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	33,9(2,2-75,7)	0,0(0,0-0,0)	<0,001
Сон: SpO <sub>2</sub> ср, %	92,4(90,3-94,0)	93,6(92,2-95,3)	0,004
Сон: SpO <sub>2</sub> миним., %	81,0(75,0-85,0)	85,0(80,0-89,0)	0,002
Сон: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	11,1(1,5-44,2)	0,6(0-8,5)	<0,001
Общ.: SpO <sub>2</sub> ср., %	92,5(90,9-93,7)	94,4(92,9-95,5)	<0,001
Общ.: SpO <sub>2</sub> миним., %	75,0(68,0-81,0)	80(74,0-86,0)	0,002
Общ.: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	12,8(3,4-29,2)	0,9(0,3-4,2)	<0,001

Примечания: ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1, ИЛ-8 – интерлейкин 8, SP-D – сурфактантный белок D, HIF-1α – гипоксией индуцированный фактор 1α, НТ: SpO<sub>2</sub> ср. покоя – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за 5-минутный интервал в покое перед проведением нагрузочного теста, НТ: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное в ходе проведения нагрузочного теста, НТ: НД – нагрузочная десатурация (разница между средним значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в покое перед проведением нагрузочного теста, и минимальным значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в ходе проведения нагрузочного теста), НТ: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за время проведения нагрузочного теста, Сон: SpO<sub>2</sub> ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за период сна, Общ.: SpO<sub>2</sub> ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: SpO<sub>2</sub> миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: %t-SpO<sub>2</sub> < 90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за сутки.

Parameters	Diagnosed DIC (n = 45)	No diagnosed DIC (n = 55)	p
Total-1	6.0(3.0-7.0)	3.0(2.0-3.0)	<0.001
IL-8, pg/mL	14.2(9.4-18.2)	9.1(7.2-13.2)	0.002
SP-D, ng/mL	7.7(4.5-11.3)	6.3(3.7-9.3)	>0.05
HIF-1α, pg/mL	1.1(0.9-1.4)	0.9(0.6-1.1)	0.016
ST: SpO <sub>2</sub> mean at rest, %	93.2(91.4-94.7)	95.4(92.7-96.4)	<0.001
ST: SpO <sub>2</sub> min, %	85.0(80.0-89.0)	91.0(89.0-94.0)	<0.001
ST: desaturation on exertion, %	7.2(4.7-11.1)	2.9(1.9-5.6)	<0.001
ST: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	33.9(2.2-75.7)	0.0(0.0-0.0)	<0.001
Sleep: SpO <sub>2</sub> mean, %	92.4(90.3-94.0)	93.6(92.2-95.3)	0.004
Sleep: SpO <sub>2</sub> min, %	81.0(75.0-85.0)	85.0(80.0-89.0)	0.002
Sleep: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	11.1(1.5-44.2)	0.6(0-8.5)	<0.001
Total: SpO <sub>2</sub> mean, %	92.5(90.9-93.7)	94.4(92.9-95.5)	<0.001
Total: SpO <sub>2</sub> min, %	75.0(68.0-81.0)	80(74.0-86.0)	0.002
Total: %t-SpO <sub>2</sub> < 90%	12.8(3.4-29.2)	0.9(0.3-4.2)	<0.001

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DIC, disseminated intravascular coagulation; IL-8, interleukin 8; SP-D, surfactant protein D; HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1-α; ST, stress test; SpO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.

Таблица 3. Результаты сравнения маркеров гипоксемии, системного воспаления, повреждения легких у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия у них коагулопатии потребления

Table 3. Results of hypoxemia, systemic inflammation, and lung damage marker comparison in patients with COPD depending on the presence or absence of disseminated intravascular coagulation



Таким образом, полученные данные свидетельствуют о связи КП, гипоксемии и системной воспалительной реакции.

Использование логистической регрессии позволило установить достоверную взаимосвязь маркера повреждения сосудистого русла ФЛ-А2 с показателями, отражающими эндотелиальную дисфункцию, ТМ ( $\chi^2 = 27,0$ ;  $p < 0,001$ ), PDGF-BB ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,033$ ), VCAM-1 ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,039$ ), VEGF ( $\chi^2 = 29,0$ ;  $p < 0,001$ ), системную воспалительную реакцию ИЛ-8 ( $\chi^2 = 7,0$ ;  $p = 0,008$ ), ИФ- $\gamma$  ( $\chi^2 = 5,6$ ;  $p = 0,018$ ), ИЛ-10 ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $p = 0,02$ ) и показателем комплексной оценки гемостаза ИСБ-1 ( $\chi^2 = 12,4$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 4). Полученные данные позволяют предположить, что у определенной части пациентов с ХОБЛ повреждение сосудистого русла, маркером которого служит повышение ФЛ-А2, ассоциировано с воспалительной реакцией, коагулопатией потребления и повреждением эндотелия, что может являться проявлением тромбовоспаления.

Используя полученные данные (таблица 4), у пациентов с ХОБЛ разработана балльная оценка изменений маркеров воспаления (ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10), дисфункции эндотелия (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF) и показателя комплексной оценки гемостаза (ИСБ-1), отражающих процесс тромбовоспаления (ТрВ) и ассоциированных с ФЛ-А2. При проведении ROC-анализа для каждого изучаемого показателя рассчитано ОШ как критерий достовер-

ности отличия групп, на которые разделяет выборку ТО. Полученное для каждого изучаемого показателя значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ИЛ-10 – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы. Общая сумма баллов оцениваемых показателей (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF, ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10, ИСБ-1) составила 29. Для каждого пациента с ХОБЛ проведена балльная оценка изучаемых показателей и получена итоговая сумма баллов (ИСБ-2). С целью выявления взаимосвязи ИСБ-2 и ФЛ-А2 использовался метод бинарной логистической регрессии. Установлена взаимосвязь между ФЛ-А2 и ИСБ-2 ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ). Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-2 на две категории, ассоциированную с повышением ФЛ-А2 более нуля и не ассоциированную с таковым, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной точкой отсечения для ИСБ-2 получено значение в 13 баллов (рисунок 2А). В группе пациентов с отличным от нуля уровнем ФЛ-А2 (46 человек) пациенты с ИСБ-2 в 13 баллов и более составили 30 человек. Таким образом, анализ маркеров воспаления, повреждения эндотелия и показателя комплексной оценки гемостаза ИСБ-1, объединенных показателем ИСБ-2, выявил процесс тромбовоспаления у 65,2% пациентов с ХОБЛ и повышением ФЛ-А2

Таблица 4. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателя повреждения сосудов (ФЛ-А2) с маркерами дисфункции эндотелия, воспаления и гемостаза

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
ФЛ-А2 – ТМ	27,0	<0,001	5,9 нг/мл	0,5	0,9	13,9 (4,3-45,7)	<0,001
ФЛ-А2 – PDGF-BB	4,6	0,033	8621,8 пг/мл	0,97	0,23	10,7 (1,2-94,3)	0,033
ФЛ-А2 – VCAM-1	4,2	0,039	1369,7 нг/мл	0,3	0,9	4,5 (1,1-18,2)	0,036
ФЛ-А2 – VEGF	29,0	<0,001	32,5	0,6	0,9	17,8 (5,4-58,5)	<0,001
ФЛ-А2 – ИЛ-8	7,0	0,008	19,2	0,2	1,0	16,2 (2,0-131,5)	<0,001
ФЛ-А2 – ИФ- $\gamma$	5,5	0,018	3,9	0,2	1,0	5,5 (1,1-27,9)	0,04
ФЛ-А2 – ИЛ-10	5,4	0,02	2,2	0,4	0,8	2,5 (1,0 – 6,2)	0,045
ФЛ-А2 – ИСБ-1	12,4	<0,001	4 балла	0,74	0,7	6,7 (2,8-16,4)	<0,001

ФЛ-А2 – фосфолипаза А2, ТМ – тромбомодулин, PDGF-BB – BB-форма тромбоцитарного фактора роста, VCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, VEGF – васкулоэндотелиальный ростовой фактор, ИЛ-8 – интерлейкин 8, ИФ- $\gamma$  – интерферон гамма, ИЛ-10 – интерлейкин 10, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1.

Table 4. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship of vascular damage index (PLA2) with markers of endothelial dysfunction, inflammation, and hemostasis

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
PLA2-TM	27.0	<0.001	5.9 ng/mL	0.5	0.9	13.9 (4.3-45.7)	<0.001
PLA2-PDGF-BB	4.6	0.033	8621.8 pg/mL	0.97	0.23	10.7 (1.2-94.3)	0.033
PLA2-VCAM-1	4.2	0.039	1369.7 ng/mL	0.3	0.9	4.5 (1.1-18.2)	0.036
PLA2-VEGF	29.0	<0.001	32.5	0.6	0.9	17.8 (5.4-58.5)	<0.001
PLA2-IL-8	7.0	0.008	19.2	0.2	1.0	16.2 (2.0-131.5)	<0.001
PLA2-IFN- $\gamma$	5.5	0.018	3.9	0.2	1.0	5.5 (1.1-27.9)	0.04
PLA2-IL-10	5.4	0.02	2.2	0.4	0.8	2.5 (1.0 – 6.2)	0.045
PLA2-total-1	12.4	<0.001	4 points	0.74	0.7	6.7 (2.8-16.4)	<0.001

PLA2, phospholipase A2; TM, thrombomodulin; PDGF-BB, platelet-derived growth factor with two B subunits; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; VEGF, vascular endothelial growth factor; IL-8, interleukin 8; IL-10, interleukin 10; IFN- $\gamma$ , Interferon gamma.

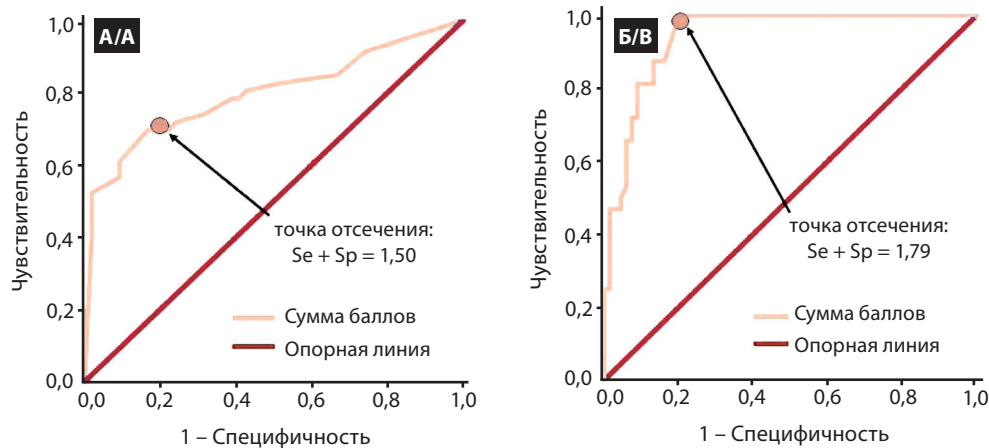


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет: А) ИСБ-2 на две группы: ассоциированную с повышением ФЛ-А2 выше нуля и не ассоциированную с таковой ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,7; Sp = 0,8; ОШ = 9,3(3,6-24,1),  $p < 0,001$ ). Точка отсечения – 13 баллов; Б) ФЛ-А2 на 2 группы: ассоциированную с ТрВ и не ассоциированную с ТрВ ( $\chi^2 = 19,6$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 1,0; Sp = 0,79). Точка отсечения 5,0 пг/мл.

Figure 2. Results of ROC-analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides: A) Total-2 into two groups: associated with PLA2 elevation above zero and non-associated ( $\chi^2 = 32,5$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,7; Sp = 0,8; OR = 9.3(3.6-24.1),  $p < 0.001$ ). Cut-off point is 13 points; B) PLA2 into 2 groups: associated with thromboinflammation (TI) and non-associated with TI ( $\chi^2 = 19.6$ ;  $p < 0.001$ ; Se = 1.0; Sp = 0.79). The cut-off point is 5.0 pg/mL.

больше нуля. В группе пациентов с установленным ТрВ лица с КП составили 18 человек (60,0%). Данную группу следует считать наиболее опасной в отношении сердечно-сосудистых событий (рисунок 3). Для установления оптимальной ТО, разделяющей ФЛ-А2 на две категории, ассоциированную с ТрВ и не ассоциированную с таковым, использован ROC-анализ. Повышение уровня ФЛ-А2 выше значения ТО следует считать маркером повреждения сосудистого русла у пациентов с ХОБЛ. Оптимальной точкой отсечения является значение 0,005 нг/мл или 5,0 пг/мл (рисунок 2Б).

В таблице 5 приведен сравнительный анализ с использованием критерия Манна-Уитни маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и показателя комплексной оценки гемостаза ИСБ-1, полученных в группе пациентов с ТрВ по сравнению с лицами без такового. У лиц с ТрВ (30 человек) установлено значимое повышение маркеров сосудистого повреждения ФЛ-А2 (0,2(0,1-0,3) нг/мл), VEGF (114,0(45,0-270,0) пг/мл), MMP-9 (266,9(112,0-356,8) нг/мл), TIMP-1 188,7(132,4-253,7) нг/мл; CD40L (111,0(62,0-154,0) пг/мл), дисфункции эндотелия TM 8,2(2,7-10,4) нг/мл, VCAM-1 1146,0(570,0-2325,0) нг/мл по сравнению с пациентами (70 человек) без ТрВ (соответственно ФЛ-А2 0,0(0,0-0,0) нг/мл,  $p < 0,001$ ; VEGF 0,0(0,0-10,0) пг/мл;  $p < 0,001$ ; MMP-9 97,0(90,0-331,8) нг/мл;  $p = 0,016$ ; TIMP-1 92,9(24,7-182,0) нг/мл,  $p = 0,018$ ; CD40L 58,0(42,0-82,0) пг/мл;  $p < 0,001$ ; TM 2,3(1,5-4,9) нг/мл;  $p < 0,001$ ; VCAM-1 639,0(573,0-1036,0) нг/мл,  $p = 0,016$ ).

Про- и противовоспалительные цитокины ИЛ-8 14,7(11,1-20,5) пг/мл, ФНО- $\alpha$  1,1(0,2-1,8) пг/мл, ELANE 6,3(5,1-9,4) нг/мл, TGF- $\beta$  898,2(428,9-1180,0) пг/мл, ИЛ-10 2,2(0,0-10,4) пг/мл,  $\alpha$ 1-АТ 2,0(1,3-2,1) мг/мл у пациентов с ТрВ превышают соответствующие уровни у лиц без ТрВ (ИЛ-8 9,1(6,7-14,0) пг/мл,

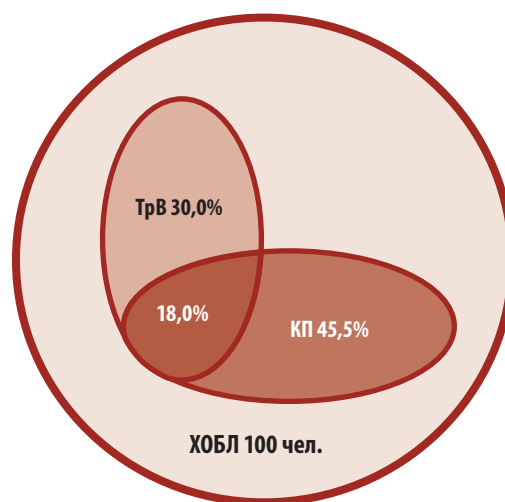


Рисунок 3. В группе пациентов с ХОБЛ пациенты с коагулопатией потребления (КП) составляют 45,0%, пациенты с тромбовоспалением (ТрВ) – 30,0%. Пациенты с обоими состояниями (КП и ТрВ) составили 18,0%. Данную группу следует рассматривать как наиболее опасную в отношении сердечно-сосудистых событий.

Figure 3. In the group of patients with COPD, patients with disseminated intravascular coagulation (DIC) accounted for 45.0% and patients with thromboinflammation (TI) for 30.0%. Patients with both conditions (DIC and TI) accounted for 18.0%. This group should be considered as one with the highest risk of cardiovascular events.

Таблица 5.  
Результаты сравнения маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, повреждения миокарда и гипоксемии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия тромбовоспаления

Показатели	ТрВ+ (30 человек)	ТрВ- (70 человек)	p
ИЛ-8, пг/мл	14,7(11,1-20,5)	9,1(6,7-14,0)	<0,001
ФНО-α, пг/мл	1,1(0,2-1,8)	0,0(0,0-1,2)	0,005
TGF-β, пг/мл	898,2(428,9-1180,0)	35,0(0,0-318,0)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл	2,2(0,0-10,4)	0,0(0,0-2,0)	0,007
ФЛ-A2, нг/мл	0,2(0,1-0,3)	0,0(0,0-0,0)	<0,001
VEGF, пг/мл	114,0(45,0-270,0)	0,0(0,0-10,0)	<0,001
TM, нг/мл	8,2(2,7-10,4)	2,3(1,5-4,9)	<0,001
VCAM-1, нг/мл	1146,05 (570,0-2325,0)	639,0 (573,0-1036,0)	0,016
TIMP-1, нг/мл	188,4(132,4-253,7)	92,9(24,7-182,0)	0,018
MMP-9, нг/мл	266,9(112,0-356,8)	97,0(90,0-331,8)	0,007
ELANE, нг/мл	6,3(5,1-9,4)	5,4(4,9-5,9)	0,007
CD40L, пг/мл	111,0(62,0-154,0)	58,0(42,0-82,0)	<0,001
α1-AT, мг/мл	2,0(1,3-2,1)	1,3(0,7-2,0)	0,013
ИСБ-1, баллы	5,0(4,0-7,0)	3,0(2,0-5,0)	<0,001
SP-D, нг/мл	8,5(4,6-13,7)	6,2(3,5-8,7)	0,026
HIF-1α, пг/мл	1,2(0,8-1,5)	0,9(0,5-1,4)	>0,05
НТ: SpO2 ср. покоя, %	93,9(91,0-95,8)	94,3(92,2-96,1)	>0,05
НТ: SpO2 миним., %	87,8(80,0-91,0)	90,0(85,0-92,0)	>0,05
НТ: НД, %	5,7(2,6-9,6)	5,0(2,3-8,4)	>0,05
НТ: % t SpO2 < 90%	1,5 (0,0-41,7)	0,0(0,0-60,0)	>0,05
Сон: SpO2 ср, %	93,4(91,2-95,4)	93,0(91,7-94,9)	>0,05
Сон: SpO2 миним., %	81,5(74,5-86,0)	82,5(78,0-88,0)	>0,05
Сон: % t SpO2 < 90%	4,5(0,4-36,5)	1,3(0,3-12,9)	>0,05
Общ.: SpO2 ср., %	93,3(91,1-94,8)	93,7(92,2-95,1)	>0,05
Общ.: SpO2 миним., %	76,0(70,0-81,0)	80(72,5-83,5)	>0,05
Общ.: % t SpO2 < 90%	8,1(0,9-33,6)	2,3(0,5-11,7)	>0,05
Аорта на уровне синусов Вальсальвы, мм	40,2(37,4-41,8)	37,8(35,4-40,1)	0,012
Аорта: синотубулярная зона, мм	34,1(30,8-36,5)	30,5(28,8-34,0)	0,011
Аорта: проксимальный восходящий отдел, мм	35,0(31,2-38,4)	33,1(30,2-35,6)	0,04
Аорта: дуга, мм	31,6(28,9-34,0)	29,1(26,5-32,6)	0,03
Аорта: нисходящий отдел, мм	24,0(22,5-25,0)	22,6(21,0-25,0)	0,07

ИЛ-8 – интерлейкин 8, ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа, TGF-β – трансформирующий фактор роста бета, ИЛ-10 – интерлейкин 10, ФЛ-A2 – фосфолипаза A2, VCAM-1 – растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, VEGF – васкулоэндотелиальный ростовой фактор, TM – тромбомодулин, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназ, MMP-9 – желатиназа B, ELANE – эластаза полиморфноядерных гранулоцитов, CD40L – костимулирующая молекула, индуцирующая активацию антигенпредставляющих клеток, α1-AT – альфа 1 антитрипсин, ИСБ-1 – итоговая сумма баллов 1, SP-D – сурфактантный белок D, HIF-1α – гипоксией индуцированный фактор, НТ: SpO2 ср. покоя – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за 5-минутный интервал в покое перед проведением нагрузочного теста, НТ: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное в ходе проведения нагрузочного теста, НТ: НД – нагрузочная десатурация (разница между средним значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в покое перед проведением нагрузочного теста, и минимальным значением насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененным в ходе проведения нагрузочного теста), НТ: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за время проведения нагрузочного теста, Сон: SpO2 ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за период сна, Сон: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за период сна, Общ.: SpO2 ср. – среднее значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: SpO2 миним. – минимальное значение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, оцененное за сутки, Общ.: %t-SpO2<90% – доля времени, в течение которого насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом находилось менее 90,0% за сутки.

Table 5.  
Results of comparison of markers of endothelial dysfunction, systemic inflammation, myocardial damage, and hypoxemia in patients with COPD depending on the presence or absence of thromboinflammation

Parameters	TI (n = 30)	No TI (n = 70)	p
IL-8, pg/mL	14.7(11.1-20.5)	9.1(6.7-14.0)	<0.001
TNF-α, pg/mL	1.1(0.2-1.8)	0.0(0.0-1.2)	0.005
TGF-β, pg/mL	898.2(428.9-1180.0)	35.0(0.0-318.0)	<0.001
IL-10, pg/mL	2.2(0.0-10.4)	0.0(0.0-2.0)	0.007
PLA2, ng/mL	0.2(0.1-0.3)	0.0(0.0-0.0)	<0.001
VEGF, pg/mL	114.0(45.0-270.0)	0.0(0.0-10.0)	<0.001
TM, ng/mL	8.2(2.7-10.4)	2.3(1.5-4.9)	<0.001
VCAM-1, ng/mL	1146.05 (570.0-2325.0)	639.0 (573.0-1036.0)	0.016
TIMP-1, ng/mL	188.4(132.4-253.7)	92.9(24.7-182.0)	0.018
MMP-9, ng/mL	266.9(112.0-356.8)	97.0(90.0-331.8)	0.007
ELANE, ng/mL	6.3(5.1-9.4)	5.4(4.9-5.9)	0.007
CD40L, pg/mL	111.0(62.0-154.0)	58.0(42.0-82.0)	<0.001

End of table 5

Parameters	TI (n = 30)	No TI (n = 70)	p
$\alpha 1$ -AT, mg/mL	2.0(1.3-2.1)	1.3(0.7-2.0)	0.013
Total-1, points	5.0(4.0-7.0)	3.0(2.0-5.0)	<0.001
SP-D, ng/mL	8.5(4.6-13.7)	6.2(3.5-8.7)	0.026
HIF-1 $\alpha$ , pg/mL	1.2(0.8-1.5)	0.9(0.5-1.4)	>0.05
ST: SpO <sub>2</sub> mean at rest, %	93.9(91.0-95.8)	94.3(92.2-96.1)	>0.05
ST: SpO <sub>2</sub> min, %	87.8(80.0-91.0)	90.0(85.0-92.0)	>0.05
ST: desaturation on exertion, %	5.7(2.6-9.6)	5.0(2.3-8.4)	>0.05
NT: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	1.5 (0.0-41.7)	0.0(0.0-60.0)	>0.05
Sleep: SpO <sub>2</sub> mean, %	93.4(91.2-95.4)	93.0(91.7-94.9)	>0.05
Sleep: SpO <sub>2</sub> min, %	81.5(74.5-86.0)	82.5(78.0-88.0)	>0.05
Sleep: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	4.5(0.4-36.5)	1.3(0.3-12.9)	>0.05
Total: SpO <sub>2</sub> mean, %	93.3(91.1-94.8)	93.7(92.2-95.1)	>0.05
Total: SpO <sub>2</sub> min, %	76.0(70.0-81.0)	80(72.5-83.5)	>0.05
Total: % t SpO <sub>2</sub> < 90%	8.1(0.9-33.6)	2.3(0.5-11.7)	>0.05
Aorta at the level of Valsalva sinus, mm	40.2(37.4-41.8)	37.8(35.4-40.1)	0.012
Aorta: sinotubular junction, mm	34.1(30.8-36.5)	30.5(28.8-34.0)	0.011
Aorta: proximal ascending region, mm	35.0(31.2-38.4)	33.1(30.2-35.6)	0.04
Aorta: arch, mm	31.6(28.9-34.0)	29.1(26.5-32.6)	0.03
Aorta: descending region, mm	24.0(22.5-25.0)	22.6(21.0-25.0)	0.07

IL-8, interleukin 8; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta; IL-10, interleukin 10; PLA2, phospholipase A2; VEGF, vascular endothelial growth factor; TM, thrombomodulin; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1; TIMP-1, Tissue inhibitors of metalloproteinases 1; MMP-9, matrix metalloproteinase 9; ELANE, elastase, neutrophil expressed; CD40L, tumor necrosis factor receptor superfamily member 5;  $\alpha 1$ -AT, alpha-1 antitrypsin; SP-D, surfactant protein D; HIF-1 $\alpha$ , hypoxia-inducible factor 1-alpha; ST, stress test; SpO<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.

$p < 0,001$ ; ФНО- $\alpha$  0,0(0,0-1,2) пг/мл,  $p = 0,005$ ; ELANE 5,4(4,9-5,9) нг/мл,  $p = 0,007$ ; TGF- $\beta$  35,0(0,0-318,0) пг/мл,  $p < 0,001$ ; ИЛ-10 0,0(0,0-2,0) пг/мл,  $p = 0,007$ ;  $\alpha 1$ -AT 1,3(0,7-2,0) мг/мл,  $p = 0,013$ ). Показатель комплексной оценки гемостаза ИСБ-1 в группе лиц с ТрВ (5,0(4,0-7,0) баллов) значимо ( $p < 0,001$ ) превышает таковой (3,0(2,0-5,0) баллов) у лиц без ТрВ. Повышенный уровень ELANE свидетельствует о нейтрофильном характере воспаления у лиц с ТрВ.

Маркер тканевой гипоксии HIF-1 $\alpha$  и инструментальные проявления гипоксемии в НТ, во время сна и в целом за сутки (таблица 5) между группами существенно не отличаются. Клиническим подтверждением повреждения сосудистого русла по механизму тромбовоспаления могут служить увеличенные размеры восходящей аорты у пациентов с ТрВ (аорта на уровне синусов Вальсальвы 40,2(37,4-41,8) мм; синотубулярная зона 34,1(30,8-36,5) мм; проксимальный восходящий отдел 35,0(31,2-38,4) мм; дуга аорты 31,6(28,9-34,0) мм) по сравнению с лицами без ТрВ (соответственно 37,8(35,4-40,1),  $p = 0,012$ ; 30,5(28,8-34,0),  $p = 0,011$ ; 33,1(30,2-35,6),  $p = 0,04$ ; 29,1(26,5-32,6),  $p = 0,03$ ). У пациентов с ТрВ выявлены признаки повреждения микроциркуляторного русла малого круга кровообращения: уровень SP-D 8,5(4,6-13,7) нг/мл значимо ( $p = 0,026$ ) превышает таковой (6,2(3,5-8,7) нг/мл) у лиц без ТрВ, также выявлена значимая взаимосвязь ТрВ и СДЛА ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ).

Таким образом, среди пациентов с ХОБЛ следует выделять группу лиц (30,0%), у кото-

рых с высокой вероятностью предполагается повреждение сосудистого русла, обусловленное ТрВ. При этом гипоксемия не играет в процессе повреждения прямой провоцирующей роли. Данную группу пациентов с ХОБЛ следует рассматривать как угрожаемую по острым сердечно-сосудистым событиям. Такие пациенты требуют дополнительного лечения, направленного на проведение ангиопротекции, например, высокие дозы статинов, использование малых доз ривароксабана [20]. Пациенты с сочетанием ТрВ и КП составляют 18,0% и, наиболее вероятно, представляют собой наиболее опасную группу в отношении развития сердечно-сосудистых событий.

С целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза между собой у пациентов с ХОБЛ использовался метод бинарной логистической регрессии (таблица 6). Установлена взаимосвязь между PC и PLG ( $\chi^2 = 5,5$ ;  $p = 0,019$ ), PC и ПТИ ( $\chi^2 = 21,0$ ;  $p < 0,001$ ), PC и AT-3 ( $\chi^2 = 8,2$ ;  $p = 0,004$ ), PS и ПТИ ( $\chi^2 = 18,0$ ;  $p < 0,001$ ),  $\alpha 2$ -PI и PLG ( $\chi^2 = 16,8$ ;  $p < 0,001$ ),  $\alpha 2$ -PI и Тр ( $\chi^2 = 14,9$ ;  $p < 0,001$ ), PLG и ФГ ( $\chi^2 = 5,7$ ;  $p = 0,017$ ), PLG и Тр ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ), ФГ и D-dim ( $\chi^2 = 6,3$ ;  $p = 0,012$ ), PLG и D-dim ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,032$ ), Тр и D-dim ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p = 0,001$ ). Выявленные взаимодействия подтверждают предположение о развитии у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIIB коагулопатии потребления (снижение активности PC, PS,  $\alpha 2$ -PI, PLG ассоциировано со снижением ПТИ, Тр, увеличением ФГ и D-dim).

Таблица 6. Результаты использования бинарной логистической регрессии и ROC-анализа с целью выявления взаимосвязей показателей системы гемостаза у пациентов с ХОБЛ

Взаимосвязи	Результаты логистической регрессии		Результаты ROC-анализа				
	$\chi^2$	p	ТО	Se	Sp	ОШ (L-U)	p
PC (менее 100,4%) – PLG	5,5	0,019	82,8%	0,52	0,84	5,6 (1,9-17,0)	0,003
PC (менее 100,4%) – ПТИ	21,0	<0,001	88,5	0,57	0,97	39,0 (7,3-208,1)	<0,001
PC (менее 100,4%) – АТ-3	8,2	0,004	109,0%	0,86	0,50	5,8 (1,5-22,2)	0,01
PS (менее 103,0%) – ПТИ	18,0	<0,001	77,4	0,55	0,97	41,6 (6,4-270,0)	<0,001
$\alpha 2$ -PI (менее 97,7%) – PLG	16,8	<0,001	91,7%	0,60	0,84	8,1 (2,5-25,8)	<0,001
$\alpha 2$ -PI (менее 97,7%) – Тр	14,9	<0,001	211,0 $\times 10^9$ /л	0,78	0,68	7,6 (2,2-25,8)	0,001
PLG (менее 82,8%) – ФГ	5,7	0,017	4,7 г/л	0,95	0,33	9,7 (1,2-79,2)	0,03
PLG (менее 91,7%) – Тр	6,3	0,012	257,0 $\times 10^9$ /л	0,83	0,51	5,1 (1,8-14,3)	0,002
ФГ (более 3,55 г/л) – D-dim	6,3	0,012	0,8 мкг/мл	0,34	0,94	9,7 (1,2-78,2)	0,032
PLG (менее 96,0%) – D-dim	4,6	0,032	0,65 мкг/мл	0,67	0,63	3,6 (1,4-9,2)	0,01
Тр (менее 211,5 $\times 10^9$ /л) – D-dim	10,1	0,001	0,63 мкг/мл	0,78	0,53	4,0 (1,4-11,3)	0,009

PC – протеин C, PS – протеин S, ПТИ – протромбиновый индекс, АТ-3 – антитромбин-3,  $\alpha 2$ -PI – ингибитор плазминогена  $\alpha 2$ -антиплазмин, PLG – плазминоген, ФГ – фибриноген, D-dim – Д-димеры, Тр – тромбоциты.

Table 6. Results of using binary logistic regression and ROC-analysis to identify the relationship of hemostasis system parameters in patients with COPD

Relationship	Results of using binary logistic regression		ROC-analysis results				
	$\chi^2$	p	Ref. point	Se	Sp	OR (L-U)	p
PC (less than 100.4%) – PLG	5.5	0.019	82.8%	0.52	0.84	5.6 (1.9-17.0)	0.003
PC (less than 100.4%) – PT	21.0	<0.001	88.5	0.57	0.97	39.0 (7.3-208.1)	<0.001
PC (less than 100.4%) – AT3	8.2	0.004	109.0%	0.86	0.50	5.8 (1.5-22.2)	0.01
PS (less than 103.0%) – PT	18.0	<0.001	77.4	0.55	0.97	41.6 (6.4-270.0)	<0.001
$\alpha 2$ -PI (less than 97.7%) – PLG	16.8	<0.001	91.7%	0.60	0.84	8.1 (2.5-25.8)	<0.001
$\alpha 2$ -PI (less than 97.7%) – PLT	14.9	<0.001	211.0 $\times 10^9$ /L	0.78	0.68	7.6 (2.2-25.8)	0.001
PLG (less than 82.8%) – FG	5.7	0.017	4.7 g/L	0.95	0.33	9.7 (1.2-79.2)	0.03
PLG (less than 91.7%) – PLT	6.3	0.012	257.0 $\times 10^9$ /L	0.83	0.51	5.1 (1.8-14.3)	0.002
FG (more than 3.55 g/L) – D-dim	6.3	0.012	0.8 $\mu$ g/mL	0.34	0.94	9.7 (1.2-78.2)	0.032
PLG (less than 96.0%) – D-dim	4.6	0.032	0.65 $\mu$ g/mL	0.67	0.63	3.6 (1.4-9.2)	0.01
PLT (less than 211.5 $\times 10^9$ /L) – D-dim	10.1	0.001	0.63 $\mu$ g/mL	0.78	0.53	4.0 (1.4-11.3)	0.009

PC, protein C; PS, protein S; PT, prothrombin time; AT3, antithrombin 3;  $\alpha 2$ -PI, alpha-2 plasmin inhibitor; PLG, plasminogen; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimmer; PLT, platelets.

Таблица 7. Шкала лабораторной диагностики коагулопатии потребления с оценкой показателей в баллах у пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB

Показатели	Оптимальная точка отсечения	Оценочный балл
АЧТВ/АЧТВк	более 0,97	2
ТВ	более 16,5 сек	1
ПТИ	менее 77,4	6
	менее 88,5	5
ФГ	более 4,75 г/л	4
	более 3,55 г/л	2
Тр	менее 211,0 $\times 10^9$ /л	3
	менее 257,0 $\times 10^9$ /л	2
D-dim	более 0,63 мкг/мл	2
	более 0,8 мкг/мл	4
Сумма баллов для диагностики КП	4 и более баллов	–

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВк – активированное частичное тромбопластиновое время контрольной плазмы, ТВ – тромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, ФГ – фибриноген, Тр – тромбоциты, D-dim – Д-димеры

Table 7. Laboratory Diagnostic Scale for Disseminated Intravascular Coagulation in patients with COPD and CRF III (compensated and decompensated), II decompensated

Parameters	Optimal cut-off points	Outcome score
aPTT	> 0.97	2
TT	> 16.5 sec	1
PT	< 77.4	6
	< 88.5	5
FG	> 4.75 g/L	4
	> 3.55 g/L	2
PLT	< 211.0 $\times 10^9$ /L	3
	< 257.0 $\times 10^9$ /L	2
D-dim	< 0.63 $\mu$ g/mL	2
	< 0.8 $\mu$ g/mL	4
The number of points for the diagnosis of DIC	4 or more	–

aPTT; activated partial thromboplastin time; TT, thrombin time; PT, prothrombin time; FG, fibrinogen; D-dim, D-dimmer; PLT, platelets.

Используя полученные данные (таблицы 2 и 6), разработана комплексная оценка показателей рутинной коагулограммы (АЧТВ/АЧТВк, ТВ, ПТИ, ФГ, Тр, D-dim) у пациентов с ХОБЛ на основании балльной оценки с целью диагностики КП. При проведении ROC-анализа для каждого показателя системы гемостаза рассчитано ОШ как критерий достоверности отличия групп, на которые разделяет выборку точка отсечения. Полученное для каждого показателя системы гемостаза значение ОШ разделено на минимальное значение ОШ в оцениваемой группе показателей (ОШ для ТВ – 2,5). Результаты деления округлены до целых значений, которые составили оценочные баллы (таблица 7). Итоговая сумма баллов оцениваемых показателей системы гемостаза на основании данных коагулограммы, используемой в рутинной клинической практике (ИСБ-3), – 20. Для определения оптимальной ТО, которая разделяет ИСБ-3 на две категории, ассоциированную с КП и не ассоциированную с таковой, использован ROC-анализ с расчетом Se, Sp, индекса Юдена и ОШ. Оптимальной ТО для ИСБ-3 в группе пациентов с ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB является значение в 4 балла (рисунок 4). Рассчитанные значения Se и Sp составили 0,96 и 0,96 соответственно. Пациенты с ИСБ-3 в 4 и более баллов среди лиц с ХДН IIIA, IIIB, IIB (49 человек) составили 47 человек, из которых лица с КП – 45 человек. Таким образом, у пациен-

тов с ХОБЛ и ХДН ША, ШБ, ПБ диагностировать КП с помощью рутинной коагулограммы возможно практически в 100,0% случаев, гипердиагностика составила 2 человек (4,4%).

В изучаемой группе пациентов с ХОБЛ использование логистической регрессии позволило установить достоверную связь признаков ТрВ с эхокардиографическими и лабораторными показателями: аорта на уровне синусов Вальсальвы ( $\chi^2 = 6,8$ ;  $p = 0,009$ ), синотубулярная зона аорты ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ), проксимальный восходящий отдел аорты ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p = 0,015$ ), дуга аорты ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p = 0,041$ ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ( $\chi^2 = 5,1$ ;  $p = 0,02$ ), лактат ( $\chi^2 = 7,0$ ;  $p = 0,008$ ), гемоглобин ( $\chi^2 = 16,7$ ;  $p < 0,001$ ), ТВ ( $\chi^2 = 17,3$ ;  $p < 0,001$ ). Однако разработать приемлемую клиническую модель выявления лиц с ТрВ на основании приведенных параметров не удалось.

Наиболее клинически приемлемым способом выявить пациентов с ТрВ следует считать определение уровня ФЛ-А2 более 5 пг/мл у пациентов с ХОБЛ (рисунок 2Б). При этом выявляются все пациенты с ТрВ (30,0%) и все пациенты с сочетанием ТрВ и КП (18,0%), т.е. Se такого подхода составляет 1,0. Однако повышение уровня ФЛ-А2 отмечается еще у 16,0% лиц с ХОБЛ без ТрВ, т.е. Sp описываемого диагностического подхода составляет 0,79. На рисунке 5 приведен диагностический алгоритм к выявлению КП и ТрВ у пациентов с ХОБЛ и предлагаемая тактика их дальнейшего ведения.

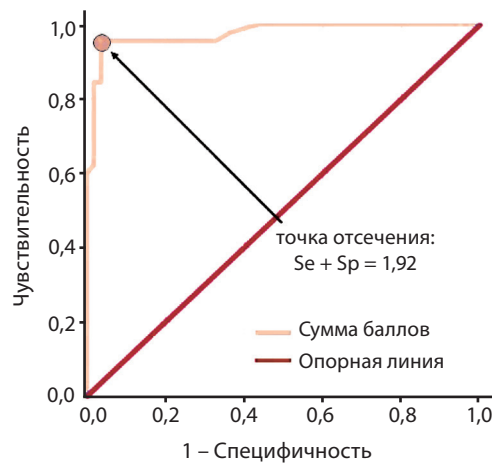


Рисунок 4. Результаты ROC-анализа с определением оптимальной точки отсечения, которая соответствует максимальной сумме чувствительности (Se) и специфичности (Sp) и разделяет ИСБ-3 на две категории: ассоциированную с коагулопатией потребления и не ассоциированную с таковой.  $\chi^2 = 99,2$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,96; ОШ = 472,1(67,5-3300,0),  $p < 0,001$ . Точка отсечения – 4 балла

Figure 4. Results of ROC-analysis determining the optimal cut-off point, which corresponds to the maximum sum of sensitivity (Se) and specificity (Sp) and divides Total-3 into two categories: DIC-associated and non-DIC-associated coagulopathy.  $\chi^2 = 99,2$ ;  $p < 0,001$ ; Se = 0,96; Sp = 0,96; OR = 472.1(67.5-3300.0),  $p < 0,001$ . The cut-off point totals 4 points



Рисунок 5. Диагностический подход к выявлению коагулопатии потребления и тромбовоспаления у пациентов с ХОБЛ; рекомендуемая лечебная тактика при выявлении указанных состояний

Figure 5. Diagnostic approach to detection of disseminated intravascular coagulation and thromboinflammation in patients with COPD; recommended treatment tactics in detection of these conditions

## Выводы

1. У пациентов с ХОБЛ исследование системы гемостаза выявило признаки эндотелиальной дисфункции (повышение Ag-vW и homo), потребления фибриногена (удлинение ТВ) и разрушения фибрина (увеличение D-dim);

2. У пациентов с ХОБЛ выраженная дыхательная недостаточность (ХДН IIIA, IIIB, IIB) ассоциирована с повышением ТВ, АЧТВ/АЧТВк, ФГ, D-dim и снижением PC, PS,  $\alpha$ 2-PI, PLG, AT-3, ПТИ, Тр. Подобные изменения системы гемостаза могут трактоваться как коагулопатия потребления и выявляются у 91,8% пациентов ХОБЛ и ХДН IIIA, IIIB, IIB. На основании показателей рутинной коагулограммы (АЧТВ/АЧТВк, ТВ, ПТИ, ФГ, D-dim, Тр) разработана балльная шкала, позволяющая диагностировать коагулопатию потребления в 100,0% случаев.

3. Более высокие значения HIF-1 и выраженные инструментальные маркеры гипоксемии (низкие значения SpO<sub>2</sub> и большие значения % t SpO<sub>2</sub> < 90% в НТ, во время сна и в целом за сутки) выявлены в группе пациентов с ХОБЛ и КП. Установлена взаимосвязь КП и НГАК (SpO<sub>2</sub>покоя < 90% и НД < 90% ассоциированы с КП). Гипоксемию следует считать фактором, предрасполагающим к развитию коагулопатии потребления.

4. У пациентов с ХОБЛ и КП отмечены более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-8, также установлена достоверная взаимосвязь КП и ИЛ-8. Маркер повреждения легких SP-D не связан КП, поэтому повышение ИЛ-8, наиболее вероятно, имеет сосудистое происхождение. Полученные данные свидетельствуют о связи КП, гипок-

семии и системной воспалительной реакции. У пациентов с ХОБЛ и КП следует оценить показания к назначению антикоагулянтов.

5. Установлена достоверная взаимосвязь маркера повреждения сосудистого русла ФЛ-A2 с показателями, отражающими эндотелиальную дисфункцию (ТМ, PDGF-BB, VCAM-1, VEGF), системную воспалительную реакцию (ИЛ-8, ИФ- $\gamma$ , ИЛ-10) и коагулопатию потребления (ИСБ-1). Основываясь на приведенных показателях из всех пациентов с ХОБЛ выделена группа (30,0%) у которой с высокой вероятностью предполагается повреждение сосудистого русла, обусловленное тромбовоспалением.

6. В группе пациентов с тромбовоспалением (30,0%) отмечены высокие значения про- и противовоспалительных показателей (ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ELANE, TGF- $\beta$ , ИЛ-10,  $\alpha$ 1-AT, TIMP-1), маркеров сосудистого повреждения и дисфункции эндотелия (ФЛ-A2, ТМ, VCAM-1, MMP-9, CD40L), маркера ангиогенеза VEGF. Повышенный уровень ELANE у данных пациентов свидетельствует о нейтрофильном характере воспаления. При этом гипоксемия не играет в процессе повреждения прямой провоцирующей роли. Клиническим подтверждением повреждения сосудистого русла являются признаки увеличения размеров восходящей аорты и высокое СДЛА на фоне повышенных значений маркера повреждения легких SP-D. Таким образом, данную группу пациентов с ХОБЛ следует рассматривать как угрожаемую по острым сердечно-сосудистым событиям. Такие пациенты требуют дополнительного лечения, направленного на проведение ангиопротекции, например, высокие дозы статинов, использование низких доз ривароксабана.

## REFERENCES

- Shapira-Rootman M., Beckerman M., Soimu U., Nachtigal A., Zeina A.R. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Radiol.*, 2015, vol. 22, no. 3, pp. 257–260.
- Bahloul M., Chaari A., Tounsi A., Baccouche N., Abid H., Chtara K., Ben Hamida C., Ghadhoun H., Dammak H., Chelly H., Bouaziz M. Incidence and impact outcome of pulmonary embolism in critically ill patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin. Respir. J.*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 270–277.
- Akpınar E.E., Hoşgün D., Akpınar S., Ataç G.K., Doğanay B., Gülhan M. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *J. Bras. Pneumol.* 2014, vol. 40, no. 1, pp. 38–45.
- Ristić L., Rancić M., Radović M., Cirić Z., Kutlešić Kurtović D. Pulmonary embolism in chronic hypoxemic patients with and without secondary polycythemia-analysis of risk factors in prospective clinical study. *Med Glas (Zenica)*, 2013, vol. 10, no. 2, pp. 258–265.
- Couturaud F., Bertoletti L., Pastre J., Roy P.-M., Le Mao R., Gagnadoux F., Paleiron N., Schmidt J., Sanchez O., De Magalhaes E., Kamara M., Hoffmann C., Bressollette L., Nonent M., Tromeur C., Salaun P.Y., Barillot S., Gatineau F., Mismetti P., Girard P., Lacut K., Lemarié C.A., Meyer G., Leroyer C. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA*, 2021, vol. 325, no. 1, pp. 59–68.
- Yang R., Liu G., Deng Ch. Pulmonary embolism with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis. Transl. Med.*, 2021, vol. 7, no. 3, pp. 149–156.
- Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., Olson R.E. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiovasc. Med.*, 2007, vol. 8, no. 4, pp. 253–257.
- Castellana G., Intiglietta P., Dragonieri S., Carratu P., Buonamico P., Peragine M., Capozzolo A., Carone M., Carpagnano G.E., Resta O. Incidence of deep venous thrombosis in patients with both pulmonary embolism and COPD. *Acta Biomed.*, 2021, vol. 92, no. 3, pp. 210–221.
- Torres-Macho J., Mancebo-Plaza A.B., Crespo-Giménez A., Sanz de Barros M.R., Bibiano-Guillén C., Fallos-Martí R., Calderón-Parra J., de Miguel-Yanes J.M. Clinical features of patients inappropriately undiagnosed of pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.*, 2013, vol. 31, no. 12, pp. 1646–1650.
- Schneider C., Bothner U., Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol.* 2010, vol. 25, no. 4, pp. 253–260.
- Aksu K., Donmez A., Keser G. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management. *Curr. Pharm. Des.*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1478–1493.
- Stark K., Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2021, vol. 18, no. 9, pp. 666–682.
- Tomerak S., Khan S., Almasri M., Hussein R., Abdelati A., Aly A., Salameh M.A., Saed Aldien A., Naveed H., Elshazly M.B., Zakaria D. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: A systematic review. *Scand. J. Immunol.* 2021, vol. 94, no. 5, pp. e13097.
- Karbach S., Lagrange J., Wenzel P. Thromboinflammation and Vascular Dysfunction. *Hamostaseologie*, 2019, vol. 39, no. 2, pp. 180–187.

15. Semple, J. W., Italiano, J. E. Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 11, no. 4, pp. 264–274.
16. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 34–45.
17. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 7, pp. 2331–2336.
18. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz Ch. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb. Haemost.*, 2019, no. 119, pp. 1274–1282.
19. Delabranche X., Helms J., Meziani F. Immuno-haemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. Review. *Ann. Intensive Care*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 117. doi.org/10.1186/s13613-017-0339-5.
20. Cate H., Guzik T.J., Eikelboom J. Pleiotropic actions of factor Xa inhibition in cardiovascular prevention: mechanistic insights and implications for anti-thrombotic treatment. *Cardiovascular Research*, 2021, vol. 117, no. 9, pp. 2030–2044.
21. Kossmann S., Lagrange J., Jäckel S., Jurk K., Ehlken M., Schönfelder T., Weihert Y., Knorr M., Brandt M., Xia N., Li H., Daiber A., Oelze M., Reinhardt C., Lackner K., Gruber A, Monia B., et al. Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 9, no. 375, pp. eaah4923. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4923.
22. Børvik T., Brækkan S.K., Enga K., Schirmer H., Brodin E.E., Melbye H., Hansen J.B. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 473–481.
23. Agusti A., Vogelmeier C., Papi A. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : report. 2021, 152 p.*
24. Gupta N., Sahu A., Prabhakar A., Chatterjee T., Tyagi T., Kumari B., Khan N., Nair V., Bajaj N., Sharma M., Ashraf M.Z. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2017, vol. 114, no. 18, pp. 4763–4768.
25. Davidovskaya E.I., Zueva P.N., Manichev I.A., Shcherbickij V. G *Kompleksnoye issledovaniye respiratornoy funktsii legkih v klinicheskoy praktike* [Comprehensive study of respiratory lung function in clinical practice] : uchebno-metodicheskoye posobiye. Minsk, 2012. 78 p. (in Russian).
26. Ritikova N.S., Smirnova M.A., Ugolokova N.V. et al. *Katalog BioChimMak – gruppa kompaniy "BioChimMak"* [Catalog BioChimMack – BioChimMack Group of Companies]. 2007. 453 p. (in Russian).
27. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy hemostaza* [Laboratory diagnosis of hemostasis disorders]. Tver: Triada, 2005, 227 p. (in Russian).
28. Simbirtsev A.S. *Cytokini v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka* [Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]. Sankt-Peterberg: Foliant, 2018, 512 p. (in Russian).
29. Lapitski D.V., Mitkovskaya N.P., Yermolkevich R.F., Ryapolov A.N., Pupkevich V.A., Chirikova T.V. *Sposob diagnostiki dihatelnoy nedostatochnosti* [A way to diagnose respiratory failure] : instrukciya po primeneniyu. Minsk, 2020, 8 p. (in Russian).
30. Rebrova O.Y. *Statisticheskij analiz medicinskih danih. Primeneniye prikladnih programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of Applied STATISTICA Programs]. Moskva: Media Sfera, 2002, ch. 11, pp. 157–184. (in Russian).
31. Halafyan A.A. *Statistika 6. Matematicheskaya statistika s elementami teorii veroyatnostey* [Mathematical statistics with elements of probability theory]. Moskva: Binom. 2010, 496 p. (in Russian).
32. Grigiryev S.G., Lobzin Y.V., Skripchenko N.V. Rol i mesto logicheskoy regressii i ROC-analisa v reshenii medicinskih diagnosticheskikh zadach [Role and place of logistic regression and ROC-analysis in solving medical diagnostic problems]. *Zhurnal infektologii*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 37–45. (in Russian).

Поступила 05.09.2022