

Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сторожук Олексій Борисович

УДК:616.14-005.6:616.61-036.1:616.151-07

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ПРО- ТА
АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ФАКТОРІВ ГЕМОСТАЗУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ
ПРЕДИКТОРІВ ТРОМБОФІЛІЙ У ХВОРИХ
З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V ДІАЛІЗНОЇ СТАДІЇ**

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
з галузі «Охорона здоров'я»

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


О. Б. Сторожук

Науковий керівник: Шевчук Сергій Вікторович, доктор медичних наук,
професор.

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Сторожук О.Б. Діагностична та прогностична значимість про- та антикоагулянтних факторів гемостазу як потенційних предикторів тромбофілій у хворих з хронічною хворобою нирок V діалізної стадії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового степеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України. Вінниця, 2021 р.

Кількість нових хворих з нирковою недостатністю в Україні щорічно зростає більш як на чотири тисячі пацієнтів. При цьому за частотою розвитку з хронічною хворобою нирок (ХХН) V діалізної стадії перше місце серед усіх патологій нирок посідає гломерулонефрит, а тромботичні і геморагічні ускладнення, за рахунок порушень гемостазу, на тлі гломерулонефриту у хворих є досить актуальною проблемою сучасної клінічної нефрології.

Робота присвячена вивченню та обґрунтуванню діагностичної та прогностичної цінності про- та антикоагулянтних факторів гемостазу як потенційних предикторів тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії, які отримують лікування програмним гемодіалізом. Уперше на основі біохімічних показників, показників системи згортання крові та клінічних досліджень визначені рівні та співвідношення про- та антикоагулянтних факторів гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу та їх особливості залежно від статі. Визначений взаємозв'язок факторів коагуляції (розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген, функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП) і антикоагуляції (протеїн С) та їхній вплив на розвиток тромботичних ускладнень. Досліджені згортаючий та фібринолітичний потенціали плазми крові у хворих з ХХН VД стадії, їх зв'язок з молекулярними маркерами гемостазу, перебігом захворювання і прогностична значимість у розвитку тромбофілій. Вивчено вплив коморбідних станів (гостре запалення,

вторинний гіперпаратиреоз, інфікованість гепатитом С та В) на показники гемостазу у хворих з ХХН VД ст. Визначена прогностична значимість розчинного фібрину, Д-димеру, протеїну С та фібриногену, як можливих предикторів тромбогенезу у даної категорії хворих, в тому числі, за допомогою математичного моделювання. Встановлено, що порушення у системі гемостазу виявляються у 95,5 % хворих з ХХН VД стадії. Найчастіше зустрічаються збільшення концентрації розчинного фібрину (68,2 %), гіперфібриногенемія (64,7 %), дефіцит протеїну С (56,8 %), накопичення функціонально неактивних форм протромбіну (45,5 %), рідше високі рівні Д-димеру (19,3 %). Зазначені порушення частіше виявляються у хворих із відсутньою залишковою функцією нирок та значним стажем перебування на гемодіалізі (більше 11 років) і менше асоційовані зі статтю і віком пацієнтів та мало залежні від ступеню анемії.

Доведено, що рівні розчинного фібрину досить тісно асоційовані із концентрацією Д-димеру ($r = 0,39$) та мають помірні негативні зв'язки з ФНФП ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$). За концентрації рФ вищої за 3,9 мкг/мл спостерігається достовірне зростання Д-д як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,05 \div 0,001$). При цьому, співвідношення Д-д/рФ достовірно зменшується ($p < 0,05$) як і співвідношення рС/Фг ($p < 0,001$). ФНФП за протромбіно-екамуліновим співвідношенням у 42,5 % хворих вищі 2,4 мкг/мл та мають низький кореляційний зв'язок із Фг ($r = 0,02$) і Д-д ($r = -0,15$) ($p > 0,05$), помірній негативній – з рФ ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$) та відсутність такого із рС. Накопичення ж ФНФП у пацієнтів із високим рівнем рФ, свідчить про наявність активації системи згортання крові. а відсутність тісних асоціативних зв'язків між показниками передтромбозу та післятромбозу вказує на наявність ще збереженого потенціалу антикоагулянтної системи зсідання крові у хворих з ХХН VД стадії.

У хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі має місце вірогідне зростання фібринолітичного потенціалу (ФП) за рахунок подовження фібринолізу (на 37,4 %) і тенденція до зростання згортаючого потенціалу (ЗП) та загального гемостатичного потенціалу (ЗГП). Стан же ЗП,

ЗГП та ФП був вищим на 19,9 % – 25,8 % у жінок ніж у чоловіків, який зростав на 21 % – 39 % зі збільшенням тривалості захворювання та відсутності збереженої залишкової функції нирок (ЗФН). При цьому між параметрами ЗП, ЗГП та ФП та молекулярними маркерами визначалися вірогідні асоціативні взаємозв'язки із концентрацією Фг ($r = 0,39 - 0,44$) ($p < 0,05$), помірні – із рФ ($r = 0,20 \div 0,23$) та помірні негативні із рівнем рС ($r = - 0,22 \div 0,28$) ($p < 0,05$) і не спостерігалось взаємозв'язків із Д-димером та ФНФП.

Встановлено, що у 18,2 % хворих з ХХН VД стадії відбувається достовірне збільшення концентрації СРБ, у 74,5 % паратгормону, у 69,5 % зафіксована гіперфосфореція, у 42,4 % гіпокальціємія і у 29,5 % виявлені антитіла до гепатиту В та С. При цьому, високі рівні СРБ асоціюються з гіперфібриногенемією та зростанням активності ЗП та ЗГП плазми крові ($r = 0,22 \div 0,48$) ($p < 0,05$), високі рівні паратгормону зі зростанням концентрації рФ ($r = 0,51$) ($p < 0,05$), гіперфосфореція з гіперфібриногенемією, а гепатит В з дефіцитом протеїну С. Поєднання ж дефіциту кальцію та гіперфосфореції, як і вірусних гепатитів В та С достовірно не посилювало порушень коагулянтної та антикоагулянтної складової системи крові.

У хворих з ХХН VД стадії, які мали тромботичні ускладнення, вірогідно від 2 до 6 разів частіше виявлялись високі рівні рФ, Д-д та низькі концентрації рС, а також достовірне подовження часу фібринолізу. При цьому, наявність кількох порушень у системі гемостазу супроводжувалось достовірним збільшенням частки хворих з тромбозами, тенденцією до більш ранньої їх маніфестації та достовірним зростанням (у 2,4 рази) Фк у порівнянні із загальною групою. Прогностична чутливість Фк за результатами річного спостереження склала 81,8 %.

За отриманими результатами дослідження розроблені математичні моделі на базі дискримінантного аналізу, які здатні з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) (92,2 % \div 93,5 %) прогнозувати тромбофілічні стани за даними біохімічних показників та параметрів гемостазу (рФ, Д-д, рС, Н) у хворих з ХХН VД стадії.

Рекомендовано в клінічній практиці у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом враховувати той факт, що тромбофілічний ризик суттєво зростає при одночасному поєднанні кількох порушень в системі гемостазу, і у хворих, з наявністю двох та більше таких порушень достовірно частіше зустрічаються тромботичні ускладнення. При цьому прогностично найбільш несприятливим є комбінування високих рівнів розчинного фібрину, Д-димеру та дефіциту протеїну С.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, гемостаз, розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген, протеїн С, згортаючий потенціал.

ANNOTATION

Storozhuk O.B. Diagnostic and prognostic value of pro- and anticoagulant components of hemostasis as potential predictors of thrombophilia in patients with stage VD CKD. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Philosophy in «Health Care» in Specialty 222 – medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine. Vinnytsya, 2021.

Thesis for the degree of doctor of philosophy (PhD) in specialty 222 –Medicine (Internal Medicine).Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, 2021.

The incidence of renal failure in Ukraine increases steadily, with more than four thousand new cases registered each year. At the same time, according to the frequency of development of stage VD CKD, glomerulonephritis takes the first place among all kidney diseases, and its thrombotic and hemorrhagic complications due to hemostasis disorders is an urgent problem of modern clinical nephrology.

The dissertation is devoted to study and substantiation of diagnostic and prognostic value of pro- and anticoagulant components of hemostasis as potential predictors of thrombophilia in patients with chronic kidney disease (CKD), VD stage, treated by program hemodialysis. On the basis of biochemical and clinical studies, gender dependent levels of pro- and anticoagulant components of hemostasis as well as their relationship were first determined in patients with stage VD CKD treated by program hemodialysis. The relationship between coagulation factors (soluble fibrin, D-dimer, fibrinogen, functionally inactive forms of prothrombin (FIFP) and anticoagulation (protein C) as well their influence on the development of thrombotic complications were established. Coagulation and fibrinolytic potentials of blood plasma in patients with stage VD CKD, their relationship with molecular markers of hemostasis, the course of the disease, as well as their prognostic value in thrombophilia development were investigated. The influence of comorbid conditions (acute inflammation, secondary hyperparathyroidism, hepatitis C and B infection) on hemostatic profile in patients with stage VD CKD was studied. Prognostic value of soluble fibrin, D-dimer, protein C and fibrinogen as possible predictors of

thrombogenesis in this category of patients was determined by mathematical modeling. Hemostatic system disturbances were found to be present in 95,5 % of patients with stage VD CKD. The most common of them were increased concentrations of soluble fibrin (68,2 %), hyperfibrinogenemia (64,7 %), protein C deficiency (56,8 %), accumulation of functionally inactive forms of prothrombin (45,5 %), while high level of D-dimer was an uncommon finding (19,3 %). Those disturbances were more common in patients with lost residual renal function (RRF) and long period of hemodialysis treatment (more than 11 years), and were less associated with gender, age of patients and anemia severity.

Close positive correlation was found between the levels of soluble fibrin (sF) and concentration of D-dimer ($r = 0,39$), and moderate negative relationship with FIFP ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$). In soluble fibrin concentration over $3,9 \mu\text{g/ml}$, significant increase of D-d was observed in both males and females ($p < 0,05 \div 0,001$). At the same time, D-d/sF ratio ($p < 0,05$) was significantly decreased as well as pC/Fg ratio ($p < 0,001$). By prothrombin-ecamulin ratio indices, FIFP proved to exceed $2,4 \mu\text{g/ml}$ in 42,5 % of patients demonstrating low correlation with Fg ($r = 0,02$) and D-d ($r = - 0,15$) ($p > 0,05$), moderate negative correlation with sF ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$) and no correlation with pC. Accumulation of FIFP in patients with high levels of sF indicates the activation of the blood coagulation system, and absence of close associative relationship between indices of pre-thrombosis and post-thrombosis suggests the presence of preserved potential of the anticoagulant system of blood clotting in patients with stage VD CKD.

In patients with stage VD CKD treated by program hemodialysis, there was significant increase in fibrinolytic potential (FP) due to prolongation of fibrinolysis (by 37,4 %) and the tendency to increase of coagulation potential (CP) and overall hemostatic potential (OHP). CP, OHP and FP levels were higher in females than in males (19,9 % – 25,8 %) demonstrating the tendency to increase (from 21 % to 39 %) along with prolongation of disease course and loss of preserved RRF. The following correlation relationships between CP, OHP, FP levels with molecular markers were established: significant - with Fg concentration ($r = 0,39 - 0,44$)

($p < 0,05$), moderate – with sF level ($r = 0,20 \div 0,23$), moderate negative – with pC level ($r = - 0,22 \div 0,28$) ($p < 0,05$) and no correlation with D-dimer and FIFP.

Patients with stage VD CKD were found to have significant increase in CRP concentration and parathyroid hormone level (18,2 % and 74,5 %, respectively), hyperphosphoremia – 69,5 %, hypocalcemia – 42,4 %, and antibodies to hepatitis B and C were detected in 29,5 % of study patients. At the same time, high levels of CRP were associated with hyperfibrinogenemia and increased activity of CP and OHP in blood plasma ($r = 0,22 \div 0,48$) ($p < 0,05$), high levels of parathyroid hormone with increasing concentration of sF ($r = 0,51$) ($p < 0,05$), hyperphosphoremia with hyperfibrinogenemia, and hepatitis B with deficiency of protein C. Combination of calcium deficiency and hyperphosphoremia, as well as viral hepatitis B and C, proved to have no significant influence to aggravate disturbances of coagulant and anticoagulant components of the blood system.

Patients with stage VD CKD and thrombotic complications were probably 2 to 6 times more likely to have high levels of sF, D-d, and low pC concentrations, as well as significant prolongation of fibrinolysis time. At the same time, simultaneous presence of several disturbances in hemostasis system was accompanied by significant increase in proportion of patients with thromboses, the tendency to their earlier manifestation and significant increase (2,4 times) in fibrinolytic coefficient as compared to the general group. According to the results of 12-month observation period, prognostic sensitivity of fibrinolytic coefficient was 81,8 %.

By the results of the study, mathematical models based on discriminant analysis were developed being able to estimate high predicted probability of thrombophilic states ($p < 0,001$) (92,2 % \div 93,5 %) in patients with stage VD CKD using biochemical indices and hemostasis parameters (sF, D-d, rC, H).

Dealing with patients with stage VD CKD treated by program hemodialysis the clinicians should consider increased risk of thrombotic complications in simultaneous combination of two or more hemostasis disorders. The most unfavorable prognosis was found to have patients with combination of high levels of soluble fibrin, D-dimer and protein C deficiency.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, hemostasis, soluble fibrin, D-dimer, fibrinogen, protein C, coagulation potential.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Сторожук О. Б. Деякі показники хронічного запалення та рівень фібриногену у хворих з хронічною хворобою нирок V Д ст., які отримують лікування методом програмного гемодіалізу / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 4, Т. 1 (139). – С. 267-269.

2. Сторожук О. Б. Функціонально неактивні форми протромбіну та рівень фібриногену, як маркери гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, О. В. Горницька, Б. Г. Сторожук, А. Ю. Сломінський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – №2 (21). – С. 450-452.

3. Сторожук О. Б. Особливості стану системи гемостазу у хворих з ХХН V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатитів В і С / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 1 (142). – С. 186-189.

4. Сторожук О. Б. Вплив вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих хронічною хворобою нирок V Д стадії / О. Б. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 2 (143). – С. 201-204.

5. Storozhuk O. B. Predictors of thrombogenesis by the state of pro- and anticoagulant components of hemostasis in the patients with stage VD chronic kidney disease / O. B. Storozhuk, I. B. Seleznyova, L. O. Storozhuk, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – 71, 3 cz. II. – P. 683-687.

6. Сторожук О. Б. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН V Д стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Ю. А. Даниленко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3 (22). – С. 494-497.

7. Storozhuk O. B. Discriminant analysis for prognosis of thrombophilia development in patients with stage VD CKD / O. B. Storozhuk, O. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. N. Platonova, L. A. Storozhuk, E. V. Lugovskoy, I. B. Seleznyova, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – 71, 9. – P. 1661-1665.

8. Storozhuk O. B. Features of hemostasis disorders in patients with CKD VD stage and their relationship with the course of the disease / O. B. Storozhuk, S. V. Shevchuk, L. O. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk, B. G. Storozhuk // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – №36. – P. 22-26.

9. Сторожук О.Б. Можливості використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії / О. Б. Сторожук, С. В. Шевчук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Б. Г. Сторожук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №4 (23). – С. 677-680.

10. Патент на винахід № 122516, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) Спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові / Сторожук Н. В., Сторожук Б. Г., Макогоненко Є. М., Сторожук Л. О., Пирогова Л. В., Сторожук О. Б., Платонова Т. М., Луговської Е. В., заявник та патентовласник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. - № а 2018 09400; заявл. 17.09.2018; опубл. 25.11.2020, Бюл. № 22.

11. Сторожук О. Б. Пошук маркерів гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом / О. Б. Сторожук, М. А. Березняк, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Збірник тез

наукових робіт учасників ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16–17 листопада 2017 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2017. – С. 260-262.

12. Сторожук О. Б. Стан згортаючого та фібринолітичного потенціалів плазми крові у хворих з ХХН V Д стадії, в залежності від залишкової функції нирок / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23 травня 2019 р., м. Харків). – Харків ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2019. – С. 50.

13. Сторожук О. Б. Маркери тромбогенезу у хворих ХХН V Д стадії які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, Б. Г. Сторожук, М. А. Березняк // Збірник стендових доповідей учасників ХХІ науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 10-11.

14. Сторожук О. Б. Поширеність тромботичних ускладнень у хворих на ХХН V Д стадії у поєднанні з АГ та їх зв'язок з показниками гемостазу (річне спостереження) / О. Б. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, І. М. Колеснікова // Український кардіологічний журнал. Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України (25–27 вересня 2019 р., м. Київ). – Київ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», 2019. – Т. 26, додаток 1. – С. 20.

15. Сторожук О. Б. Взаємозв'язок між системами згортання, фібринолізу та антикоагуляції у хворих ХХН V Д стадії в залежності від рівня розчинного фібрину у плазмі крові та статі / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт

учасників X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (7–8 листопада 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2019. – С. 210-213.

16. Сторожук Л. О. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих ХХН V Д стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі / Л. О. Сторожук, С. В. Шевчук, Б. Г. Сторожук, Н. В. Заїчко, Е. В. Луговської, Т. М. Платонова, І. М. Колеснікова, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Н. В. Сторожук // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2017. – С. 27.

17. Сторожук Л. О. Оцінка про- та антикоагулянтних факторів гемостазу і параметрів згортаючого потенціалу при розвитку коморбідних станів у хворих на ХХН V Д стадії / Л. О. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2019. – С. 42.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1. Загальна характеристика основних ланок гемостазу та їх маркерів	25
1.2. Характеристика та можливості методу визначення загальногемостатичного потенціалу.....	31
1.3. Вплив коморбідних станів на показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії	35
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ	42
2.1. Методи дослідження	42
2.2. Методи статистичного аналізу	46
2.3. Клінічна характеристика обстежених хворих	46
РОЗДІЛ 3 РІВНІ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ДЕЯКИХ ПРО- ТА АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ФАКТОРІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ХХН VД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ	49
3.1 Частота порушень в системі про- та антикоагулянтної ланок гемостазу хворих з ХХН VД стадії та їх зв'язок з перебігом захворювання	49
РОЗДІЛ 4 СТАН ЗГОРТАЮЧОГО, ЗАГАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧНОГО ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛІВ У ХВОРИХ З ХХН VД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ	71
4.1. Стан згортаючого, загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом та їх зв'язок з перебігом захворювання	71
4.2. Зв'язок згортаючого, загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів у хворих з ХХН VД стадії	80

4.3. Визначення можливостей використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії	88
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХХН VД СТАДІЇ	95
5.1 Стан показників гемостазу у хворих з ХХН VД стадії в умовах гострого запалення	95
5.2 Вплив вторинного гіперпаратиреозу та порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму на показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії	99
5.3 Інфікованість хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі, вірусами гепатиту В і С та їх вплив на деякі показники гемостазу	105
РОЗДІЛ 6 ПОШИРЕНІСТЬ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ХХН VД СТАДІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ	111
6.1 Поширеність тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії (річне спостереження) та їх зв'язок з показниками гемостазу	111
6.2 Математична модель прогнозування розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі	118
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	132
ВИСНОВКИ	152
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	155
ДОДАТОК А	173
ДОДАТОК Б	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ – аденозиндифосфат

АКТГ – адренкортикотропний гормон

АТ – артеріальний тиск

АЧТЧ – активований частково тромбопластиновий час

ВГПТ – вторинний гіперпаратиреоз

Д-д – Д-димер

ЕІ – екамуліновий індекс

ЕКГ – електрокардіографія

ЗП – згортаючий потенціал

ЗГП – загально-гемостатичний потенціал

ЗФН – залишкова функція нирок

о.о./с – оптичні одиниці поглинання світла за секунду

КДФ – канонічна дискримінантна функція

ЛДФ – лінійна дискримінантна функція

ПАІ-1 – інгібітор активатора плазміногену першого типу

ПГ – паратгормон

ПІ – протромбіновий індекс

Пм – плазмін

рС – протеїн С

рФ – розчинний фібрин

СН – серцева недостатність

СРБ – С реактивний білок

ТАП – тканинний активатор плазміногену

ф. V, VII, VIII, IX, X, XII, XIII – фактори згортання крові (Ха - активовані)

Фг – фібриноген

Фк – фібринолітичний коефіцієнт

ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну

ФП – фібринолітичний потенціал

ХХН – хронічна хвороба нирок

ХХН VД ст. – хронічна хвороба нирок у хворих, які перебувають на діалізі

Hv – гемоглобін

H – максимальна мутність згустку

Ho – початкова мутність плазми

IL – інтерлейкін

L – час напівруйнування згустку

n.s. – відсутність кореляційних зв'язків

Ca⁺⁺ – кальцій

Na⁺ – натрій

K⁺ – калій

P⁺⁺ – фосфор

T – час існування згустку

t – лаг період згортання плазми

ВСТУП

Актуальність теми.

Експерти ООН у 2014 році назвали хвороби нирок найбільш небезпечними неінфекційними захворюваннями сучасності (ERA–EDTA Registry, 2014) [1]. За офіційними даними не менше 10 % населення мають ниркову патологію. Так, за даними журналу Lancet, за 20 років (1990 – 2010 рр.) смертність від хронічних хвороб нирок у світі зросла на 82 % і посідає 3 місце за швидкістю приросту летальності (після ВІЛ/СНІД та діабету) [2]. У зв'язку з цим впровадження концепції ХХН (хронічної хвороби нирок) мало за мету уніфікацію поняття прогресування ниркової патології на етапі, коли етіологічні фактори, що викликали ниркову недостатність, втрачають свою актуальність, а хворий потребує уже не патогенетичного, а синдромного лікування і проведення підготовки до замісної ниркової терапії, тобто до застосування одного із варіантів гемодіалізу.

Поширеність і захворюваність на ХХН, зокрема і в пізні стадії хвороби, як свідчать статистичні дані МОЗ України, сьогодні стрімко зростає [3]. Медична значущість патології нирок визначається важким хронічним перебігом захворювань, соціальними обмеженнями за рахунок швидкої інвалідизації у молодому та зрілому віці, що є неабиякою соціально-економічною проблемою для країни.

За даними Національного реєстру, станом на початок 2016 року в Україні зареєстровано більш ніж 420 тисяч пацієнтів з ХХН [3]. Серед них близько 5,5 тисяч отримують лікування методом програмного гемодіалізу, що значно менше від потреби хворих у цій процедурі. Кількість нових хворих із нирковою недостатністю в Україні щорічно зростає більш як на чотири тисячі пацієнтів. За частотою розвитку ХХН VД стадії перше місце серед усіх патологій нирок посідає гломерулонефрит, а тромботичні і геморагічні ускладнення, за рахунок порушень гемостазу, на тлі гломерулонефриту у хворих є досить актуальною проблемою сучасної клінічної нефрології.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення у системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому більш виражені зміни спостерігаються у системі гемостазу, котрі сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту [4].

Тромбофілічний синдром як процес внутрішньосудинного тромбозу характеризується системною активацією згортання крові [5, 6, 7], тому виявлення та розроблення ранніх і доступних біохімічних маркерів та параметрів діагностики цього ускладнення, покликано запобігти процесу генералізації тромбоутворення.

Одним із важливих морфологічних компонентів гемостазу є судинна стінка, яка здатна регулювати власний тонус та виконувати як про-, так і антикоагулянтні функції. Так ендотелій судин синтезує низку антиагрегантних факторів (простацикліни (простагландини I, E), АДФ-ази), на мембрані клітин ендотелію містяться антикоагулянтні фактори (тромбомодулін, протеїн С та S, гепарин і гепариноїди), клітини ендотелію здатні також синтезувати фібринолітичні агенти (тканинний і урокіназний активатори плазміногену) та судинозвужуючі – ендотеліни [8, 9].

Наявність ХХН у термінальних стадіях досить суттєво впливає на систему гемостазу, оскільки, з одного боку, нирка є продуцентом про- та антикоагулянтних факторів (гепарин, урокіназа, тканинний активатор плазміногену, тромбопластин, фактори згортання VII, VIII, IX, X), а з другого – може сприяти продукції антитіл до судинного ендотелію, протеїну С та S, тромбомодуліну, гепаринсульфату тощо. Відомо, що ушкодження судинного ендотелію знижує тромборезистентність його люмінальної поверхні за рахунок пригнічення синтезу біологічно активних речовин [9]. Нирки також здатні поглинати та катаболізувати фактор згортання Хагемана (XII) та, частково, фібриноген [4]. Досить складним є питання значущості порушень складу крові у патогенезі вторинних гіперкоагуляційних станів, до яких у нефрології можна віднести гломерулонефрит, нефротичний синдром та

безпосередньо сам процес гемодіалізу. Також відомо, що клітини ендотелію у хворих з нирковою недостатністю можуть втрачати свої антитромбогенні властивості при взаємодії з прозапальними агентами та ендотоксинами, при цьому ризик виникнення тромбоемболій значно підвищується [4, 7].

У наш час сучасні діалізні технології дозволяють подовжити тривалість життя хворих з ХХН, тому прогнозування та профілактика тромбофілій, які призводять до фатальних судинних уражень (інсульт, інфаркт, серцева недостатність), є однією з першочергових задач сучасної медицини. Разом із тим на теперішній час в клінічній практиці при проведенні програмного гемодіалізу не існує чітких методичних рекомендацій з лабораторної діагностики тромбофілій та контролю ефективності антитромботичної терапії в амбулаторних умовах, які б дали можливість прогнозувати ускладнення та проводити контроль терапевтичних заходів на всіх етапах лікування. Відомо, що підвищення схильності до спонтанного тромбоутворення є наслідком низки набутих та генетично-детермінованих факторів, які пов'язані з дефіцитом або аномаліями білків системи згортання крові, антикоагулянтної і фібринолітичної системи, а також метаболічних порушень, що можуть провокувати та посилювати дисбаланс у системі гемостазу [8, 9]. В клінічній практиці при наявності факту тромбофілії, як правило, залишається невідомою дійсна причина тромбозу, а перелік існуючих скринінгових діагностичних тестів для виявлення порушень в системі гемостазу здебільшого обмежується оцінкою стану системи згортання крові, у той час як показники антикоагулянтної та фібринолітичної системи, які можуть визначати прогноз тромбофілії, досліджуються не достатньою мірою. У зв'язку з цим бажано, щоб у алгоритми лабораторних біохімічних досліджень були включали тести, які дозволяли б характеризувати усі основні етапи системи гемостазу: судинно-тромбоцитарний (мікроциркуляторний), коагуляційний (плазмовий) та фібринолітичний. Зазначений алгоритм лабораторних досліджень у перспективі мав би слугувати розробці індивідуальних програм контролю за станом гемостазу в залежності від факторів ризику [8].

Отож, питання пошуку можливих діагностичних та прогностичних маркерів тромбофілій серед про- та антикоагулянтних факторів гемостазу, безперечно, є актуальним та своєчасним.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи НДІ реабілітації осіб із інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на тему: «Обґрунтування наукових підходів до визначення складових реабілітаційного потенціалу у хворих на хронічну хворобу нирок I-VД ст.» (№ Державної реєстрації в УкрІНТЕІ: 0110U001421).

Мета дослідження.

Обґрунтування діагностичної та прогностичної значимості про- та антикоагулянтних факторів гемостазу як потенційних предикторів розвитку тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

1. Визначити рівні факторів про- та антикоагуляції, їх залежність від загальноклінічних чинників (вік, стать, термін перебування на гемодіалізі, наявності артеріальної гіпертензії, анемії та збереженої залишкової функції нирок (ЗФН), а також їх співвідношення у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом.

2. Оцінити взаємозв'язок факторів передтромбозу (розчинний фібрин (рФ), функціонально неактивні форми протромбіну(ФНФП), фібриноген (Фг), посттромбозу (Д-димер (Д-д) та інгібітору згортання – протеїну С (рС) у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу.

3. Визначити стан згортаючого (ЗП), загального гемостатичного (ЗГП) та фібринолітичного потенціалів (ФП) у хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі, оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання та молекулярними маркерами системи гемостазу.

4. Визначити частоту деяких коморбідних станів (наявність запального процесу, гіпепаратиреоз, гепатити В, С) та оцінити їх зв'язок з порушенням

коагулянтної та антикоагулянтної складової системи крові у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом.

5. Оцінити зв'язок порушень у системі гемостазу з розвитком тромбофілій у хворих з ХХН ВД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом.

6. Розробити за допомогою математичних методів моделі прогнозування розвитку тромбофілій у цієї категорії хворих.

Об'єкт дослідження.

Тромбофілії у хворих з хронічною хворобою нирок ВД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу.

Предмет дослідження.

Про- та антикоагулянтні фактори гемостазу: (розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген, протеїн С, функціонально неактивні форми протромбіну, фібринолітичний та згортаючий потенціал плазми крові).

Методи дослідження: У роботі використані загальноклінічні (загальний аналіз крові, ЕКГ в 12 відведеннях, моніторування АТ) та біохімічні методи, визначені протоколом (рівень K^+ , Na^+ , креатиніну, HCV та HBs антигенів, С-реактивного протеїну, іонізованих кальцію і фосфору, паратгормону, ліпідів), а також додаткові біохімічні дослідження факторів згортання і факторів антикоагуляції та фібринолізу (рівень протеїну С, фібриногену, протромбіновий та екамуліновий індекси, згортаючий та фібринолітичний потенціали) методи імуноферментного аналізу (визначення рівнів розчинного фібрину, Д-димеру) та методи математичної обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів.

- Уперше визначені рівні та показані порушення співвідношення про- та антикоагулянтних факторів гемостазу у бік прокоагуляції у хворих з ХХН ВД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу та оцінений їх зв'язок з перебігом захворювання. Показано, що порушення зустрічаються практично у 95,5 % хворих і вони частіше виявляються в осіб із відсутньою залишковою функцією нирок та значним стажем перебування на гемодіалізі і менше асоційовані зі статтю і віком пацієнтів та мало залежні від ступеню анемії.

- Вперше визначений взаємозв'язок та показаний дисбаланс факторів коагуляції (рФ, Д-д, Фг, ФНФП) та антикоагуляції (рС) у хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі.

- Вперше досліджені параметри ЗП, ЗГП та ФП плазми крові, їх взаємозв'язки з молекулярними маркерами гемостазу та перебігом захворювання. Показано, що ЗП, ЗГП та ФП є вищим у жінок, ніж у чоловіків і зростає пропорційно збільшенню тривалості захворювання та в осіб з відсутньою ЗФН. З'ясовано, що між параметрами ЗП, ЗГП та ФП та молекулярними маркерами встановлюються вірогідні асоціативні взаємозв'язки, найвищими вони є із рівнем Фг ($r = 0,39 \div 0,44$), помірні – із рФ ($r = 0,20 \div 0,23$) та помірні негативні із дефіцитом рС ($r = - 0,22 \div 0,28$) і не мають зв'язку із Д-димером та ФНФП.

- Доповнено наукові дані про вплив коморбідних станів (гостре запалення, вторинний гіперпаратиреоз, інфікованість гепатитом С та В) на розвиток порушень в системі гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом.

- Вперше з'ясована прогностична значимість показників (рФ, Д-д, рС, Фг) та параметрів гемостазу (ЗП, ЗГП, ФП) як предикторів тромбогенезу у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу, у тому числі, за допомогою математичного моделювання. Вперше показано, що в осіб, які мали тромботичні ускладнення, вірогідно від 2 до 6 разів частіше виявляються високі рівні рФ, Д-д та низькі концентрації рС, а також достовірно подовжується час фібринолізу, при цьому, наявність кількох порушень у системі гемостазу супроводжується достовірним збільшенням частки хворих з тромбозами та більш ранньою їх маніфестацією.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати можуть використовуватись у діагностиці та прогнозуванні розвитку такого ускладнення гемодіалізу, як тромбоз. За даними оцінки показників (рФ, Д-д, Фг, рС) та параметрів гемостазу (ЗП, ЗГП, ФП) у

зазначених хворих можливо проводити індивідуальну корекцію показників гемостазу, що буде сприяти профілактиці тромботичних ускладнень.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджені у практичну роботу центру нефрології та діалізу Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова, Науково-дослідного інституту реабілітації осіб із інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, а також у навчально-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та наукову і практичну роботу інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з обраної теми, рандомізація і клінічне обстеження хворих згідно розробленого протоколу, проведений аналіз результатів дослідження та статистична обробка отриманих даних, написані усі розділи дисертації, сформульовані висновки і визначені практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та доповідались на ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16–17 листопада 2017 р., м. Вінниця); науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (23 травня 2019 р., м. Харків); XXI науково-практичній конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця); XX Національному конгресі кардіологів України ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології

імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», (25–27 вересня 2019 р., м. Київ); X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (7–8 листопада 2019 р., м. Вінниця).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 робіт, із них 9 статей у наукових фахових журналах, з них 2 статті в закордонному науковому журналі (Польща), що входить до наукометричної бази Scopus, отримано 1 патент на винахід, видані дві методичні рекомендації та опубліковано 5 тез.

Структура та обсяг дисертації

Дисертація представлена українською мовою на 183 сторінках та складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, загальної методики та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (167 джерел – 68 кирилицею та 99 латиницею), а також двох додатків (А та Б). Дисертація ілюстрована 16 рисунками та 45 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

За свідченням Європейського реєстру, захворюваність пов'язана з патологією нирок є однією з найбільш значущих серед неінфекційних захворювань (TRA-EDTA Registry) [1]. Останнє визначається різким зростанням поширеності та летальності від хронічних хвороб нирок, яка поступається тільки ВІЛ/СНІД та діабету [2, 3]. Значущість патології нирок необхідно розглядати у двох аспектах, а саме: медичному та соціальному. Медичний аспект пов'язаний з важким хронічним перебігом захворювання, дорого вартісним лікуванням та неможливістю повної реабілітації даної категорії хворих, а соціальний – з обмеженням життєдіяльності за рахунок швидкої інвалідизації у працездатному віці. Враховуючи, що кількість хворих в Україні, які отримують лікування методом програмного гемодіалізу, за даними 2016 року, наближається до шести тисяч осіб, то до вказаних проблем додається ще й суттєва економічна складова [3]. Необхідно зазначити, що за частотою розвитку ХХН, у тому числі і ХХН V Д стадії, перше місце посідає гломерулонефрит з частим розвитком тромботичних і геморагічних ускладнень за рахунок порушень гемостазу [4]. Відомо, що тромбофілічний синдром у даної категорії хворих, як процес внутрішньосудинного тромбогенезу, характеризується системною активацією згортання крові [5, 6, 7].

1.1. Загальна характеристика основних ланок гемостазу та їх маркерів

Життєдіяльність нашого організму не можливо уявити без підтримки збалансованого функціонування систем коагуляції та антикоагуляції, що утримують стан крові в рідкому агрегатному стані. Компоненти системи гемостазу умовно можна поділити на морфологічні (судинна стінка, елементи крові, білки, гормони тощо) та функціональні (про- та антикоагулянтні і фібринолітичні агенти, інгібітори фібринолізу) [4]. Збереження гемостазу у фізіологічних межах норми пов'язане з трьома основними взаємопов'язаними його механізмами: судинно-тромбоцитарним (мікроциркуляторний), який

утворює первинний тромб; коагуляційним (плазмовим), що ініціює утворення ключового ферменту гемостазу – тромбіну, який перетворює фібриноген у фібрин та фібринолітичним, що під впливом плазміну розчиняє фібрин [4, 8]. Ендотелій судин це досить масштабна за площею секреторна система, яка синтезує простоцикліни – інгібітори агрегації тромбоцитів, активатори фібринолізу, забезпечує фіксацію на своїй поверхні цілого ряду природних антикоагулянтів. При ушкодженні судин ендотелій, взаємодіючи з клітинами крові, виробляє фактори, що сприяють утворенню тромбу (колаген, фактор фон Віллебранда тощо [8, 11]. В дослідженнях В. К. Серкової з співавт. (2017) зазначено, що на ушкодженому ендотелії відбувається експресія багатьох адгезивних рецепторів (імуноглобуліни, селектини тощо), що призводить до посилення запальних процесів, зменшення продукції ендотеліального оксиду азоту, збільшення агрегаційної здатності тромбоцитів і як результат сприяє порушенню гемостазу [12]. За найменшого ушкодження стінки тромбоцити прилипають до місця пошкодження, утворюючи тромбоцитарні агрегати, та таким чином забезпечують нормальну структуру і функцію ендотелію, приєднуючись до субендотеліального позаклітинного матриксу. За фізіологічних умов ендотелій володіє досить високою тромборезистентністю, що визначається його особливостями, такими як: негативний заряд поверхні, наявність ферменту АДФ-ази, можливість синтезувати антиагреганти, можливість зв'язувати тромбін, наявність антитромбіну III, наявність активаторів антикоагулянтів, здатність синтезувати тканинний активатор плазміногену [4, 8, 12]. З іншої сторони, ендотелій може бути і тромбогенним, наприклад, за умов стазу крові, значної гіпоксії, ушкодження стінки судини, інтоксикації. При цьому спостерігається значна експресія тканинного фактору – трансмембранного глікопротеїну, який є кофактором для чинників згортання VII/VIIa [8, 11]. Тканинний фактор та фактор VII активують фактор X, що, у свою чергу, з Va фактором активують протромбін [13], а ендотеліальні клітини мають на собі рецептори IX та IXa факторів, які прискорюють активацію фактора X та продукують фактор XIII, який сприяє стабілізації згустку. Відомо,

що за нормальних умов ендотелій пригнічує процес активації згортання крові. Так, на його поверхні синтезується білок тромбомодулін – трансмембранний рецептор тромбіну, який перешкоджає останньому активувати фактор V згортання крові. При зв'язуванні тромбіну з тромбомодуліном відбувається прискорення активації протеїну C у присутності його кофактору протеїну S, що забезпечує функціонування на поверхні ендотелію антикоагулянтного комплексу [8, 9]. Ще одним механізмом блокування згортання крові на поверхні ендотелію є присутність гепарин-сульфат-глюкозааміноглікана, який зв'язується з антитромбіном III та інактивує тромбін і фактори Ха та IXa [9]. Однією із функцій ендотелію є також активація та пригнічення фібринолізу, оскільки клітини судинного ендотелію синтезують та відповідають за секрецію тканинного активатора плазміногену та його інгібітора першого типу [8]. Загально відомо, що тромбоцитарна ланка гемостазу відіграє одну із провідних ролей у згортанні крові. Тромбоцити здатні до адгезії та агрегації, а завдяки адсорбції утримують на своїй поверхні деякі фактори згортання. Клітини тромбоцитів накопичують та сприяють секреції протеїну – фібриногену, фактору фон Віллебранда, четвертому тромбоцитарному фактору, тромбоблбуліну, тромбоцитарному фактору росту, а також АДФ, серотоніну, катехоламінів, іонів кальцію та деяких ферментів. На мембрані тромбоцитів локалізується безліч рецепторів (5 типів глікопротеїнових, до колагену, тромбіну, АДФ, катехоламінів, серотоніну, тромбоксану A₂, фактору активації тромбоцитів, Fc-фрагменту імуноглобулінів, компонентам комплементу, інсуліну, ендотеліну та альфа-адренорецептори [8, 14]. Адгезія тромбоцитів на поверхні ушкодженого ендотелію через фактор фон Віллебранда є первинною, а прикріплення активованих тромбоцитів до субендотеліальних структур – вторинною адгезією. Подальший процес прилипання до тромбоцитів, прикріплених до судинної стінки, інших тромбоцитів із кров'яного русла започатковує процес агрегації. Після чого відбувається запуск «арахідонового каскаду» з виділенням тромбоксану A₂, АДФ, серотоніну, тромбоцитарного фактору росту, іонів Ca⁺⁺ (фаза секреції), а також формування з глікопротеїном

ІІb/ІІІa рецепторів до фібриногену, фібронектину, тромбоспондину тощо [8, 15, 16, 17]. Таким чином, активовані тромбоцити, прикріплені до судинної стінки та пронизані фібриногеном, утворюють тромбоцитарний тромб, у якому в подальшому під дією тромбіну розчинний фібриноген перетворюється у фібрин-мономер, а активований XIII фактор призводить до полімеризації фібрину та його стабілізації. Відомо, що надмірному росту фібринового тромбу заважає активація протеїну С та антитромбін III [8]. Аналогічно діє і фібринолітична система, за рахунок протеолітичного розщеплення фібрину плазміном [8, 18, 19, 20]. Разом з тим, процес перетворення плазміногену у плазмін під дією тканинного активатора плазміногену відбувається у присутності фібрину [8]. За літературними даними найбільш інформативними лабораторними методами діагностики тромбофілій є засновані на кількісному визначенні специфічні маркери активації коагуляційного каскаду, до яких належать фібриноген, розчинний фібрин та D-димер [19, 20, 21, 22, 23]. Так, в результаті досліджень С. В. Комісаренко та Е. В. Луговського з співавт. (2012) розроблені та запропоновані імуноферментні тест – системи для кількісного визначення розчинного фібрину та D-димеру в плазмі крові людини, які були вдало апробовані, зокрема, у хворих з цукровим діабетом I та II типу [24, 25]. Авторами показано, що при цукровому діабеті I й II типу підвищується вміст розчинного фібрину та D-димеру в плазмі крові які є найважливішими молекулярними маркерами активації системи зсідання крові. При цьому доведено, що збільшення концентрації цих маркерів позитивно корелює зі ступенем тяжкості судинних ускладнень у хворих з цією патологією, а саме: в групі хворих з початковими функціональними судинними ускладненнями авторами виявлено достовірне збільшення розчинного фібрину в 5,5 рази, і D-димеру в 2,1 раза у порівнянні з контрольною групою здорових донорів, а у групі хворих з ускладненнями середньої тяжкості розчинний фібрин збільшувався в 12,5 рази, а D-димер — в 3,0 рази. У групі ж з важкими ускладненнями, у даному дослідженні, розчинний фібрин був збільшений у 43,2 рази, а D-димер — в 6,6 рази [26]. Таким чином, літературні дані свідчать, що

кількісний вміст розчинного фібрину та D-димеру в плазмі крові є важливим діагностичним показником судинних ускладнень.

Відомо, що одним із головних білків системи згортання крові є мультидоменний глікопротеїн – фібриноген, і при активації системи коагуляції під дією тромбіну відбувається його перетворення у фібрин з утворення волокон, які є основою згустку [27]. Як свідчать літературні дані підвищення концентрації розчинного фібрину та D-димеру вказує на зростання кількості тромбіну у кров'яному руслі, утворення із фібриногену мономерного фібрину, а також його комплексів з фібриногеном та розчинного олігомерного фібрину [21, 28, 29, 30, 31]. Також відомо, що зростання рівня розчинного фібрину є раннім прогностичним показником активації системи згортання крові, а одночасне його визначення з рівнем D-димеру може свідчити про наявність чи відсутність балансу між накопиченням розчинного фібрину та його руйнуванням [22, 24, 25, 29, 32, 33]. Так, за даними літератури наявність рівноваги між системами згортання і фібринолізу та кількість D-димеру завжди пропорційна кількості розщепленого фібрину, а у випадку порушення рівноваги між цими системами та переважанні процесів утворення і стабілізації фібрину над його розщепленням, концентрація D-димеру може залишатися у межах норми, а рівень розчинного фібрину – підвищуватись [22]. Результатами наукових досліджень також встановлено, що визначення концентрації тільки одного D-димеру недостатньо для адекватної оцінки загрози тромбоутворення, і тільки одночасне визначення у плазмі крові концентрацій розчинного фібрину та D-димеру має суттєве діагностичне та прогностичне значення [34, 35, 36, 37, 38]. Так, наукові праці Е. В. Луговського, С. В. Комісаренка, Т. М. Платонової з співавт. (2013) вказують, що зростання вмісту розчинного фібрину на тлі одночасного зниження концентрації D-димеру в плазмі крові свідчить про високу ймовірність розвитку тромботичних ускладнень та про необхідність постійного лабораторного контролю гемостазу у пацієнтів оперованих з ендопротезування кульшового суглобу з метою попередження тромбозів та контролю ефективності лікування, яке проводиться в післяопераційний період

[22]. Дослідження проведені по ВЗК – синдрому (виразкові захворювання кишківника), Н. В. Заїчко, Т. М. Чернишенко, Т. М. Платоною з співавт. (2006), також переконують, що накопичення у плазмі крові розчинного фібрину свідчить про порушення динамічної рівноваги системи гемостазу та є загрозою розвитку тромботичних ускладнень. Так показано, що накопичення розчинного фібрину у плазмі крові супроводжується скороченням часу зсідання її плазми в тестах анцистроновий і тромбіновий час, а також прискорює процес агрегації тромбоцитів, тому автори рекомендують для ранньої діагностики ВЗК-синдрому проводити комплексну оцінку стану системи гемостазу з обов'язковим визначенням вмісту розчинного фібрину та виконанням парних тестів анцистроновий і тромбіновий час [39]. В інших працях Е. В. Луговського, П. Г. Гриценко, І. М. Колеснікової з співавт. (2009) вказується, що збільшення вмісту розчинного фібрину та Д-димеру в плазмі крові позитивно корелює зі ступенем важкості судинних ускладнень [26].

Оскільки Д-димери це специфічні продукти деградації фібрину, який входив до складу тромбу, та які утворюються під час лізису згустку під дією плазміну, то їх концентрація у плазмі крові пропорційна активності фібринолізу та кількості лізованого фібрину. Натомість, існує думка, що факт накопичення Д-димеру є однозначно і негативним показником, який засвідчує процеси активного тромбоутворення [40].

За даними літератури одним із допоміжних тестів для виявлення тромбофілій є визначення функціонально неактивних декарбоксілованих форм протромбіну (ФНФП), які утворюються в плазмі крові у результаті дії тромбіну на протромбін. При цьому вважається, що ФНФП є ранніми маркерами активації системи згортання крові [41, 42, 43, 44]. Так, науковцями доведено, що більш ніж у 70 % випадків при інфаркті міокарда та при тромбемболії легеневої артерії виявлялись ФНФП, як і при деяких інших патологічних станах з розвитком тромбофілій [41]. Так за даними С. В. Шевчук, О. В. Горницької, Т. М. Чернишенко з співавт. (2010) тромбофілічний синдром, як процес внутрішньосудинного тромбогенезу, характеризується системною

активацією згортання крові, яка не компенсується за рахунок внутрішніх природних антикоагулянтних механізмів [45]. Також відомо, що у 70 % випадків високий вміст розчинного фібрину асоціюється зі збільшенням накопичення ФНФП, а в 44 % випадків присутність ФНФП виявляється у осіб зі зниженим рівнем фізіологічного інгібітора згортання крові антикоагулянта – протеїну С [41].

Для характеристики антикоагулянтної ланки системи згортання крові багатьма авторами використовується визначення основного природного антикоагулянту – протеїну С [8, 46, 47], який відіграє провідну роль у регуляції рівня тромбіну в плазмі крові та бере участь у регуляції системи фібринолізу [8]. Так, завдяки дослідженням Т. М. Платонової та О. В. Горницької (2003) отриманий препарат активатора протеїну С, який апробований в клінічній практиці з метою виявлення дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС-синдрому), при цьому активність протеїну С у плазмі крові визначали, активуючи його отрутою щитомордника звичайного (*Agkistrodon halus halus*) [46].

Антикоагулянтна активність протеїну С, що пов'язана з протеолізом та інактивацією факторів згортання VIIIa та Va є одним із основних фізіологічних бар'єрів розвитку тромбозів. Із досліджень Л.О. Сторожук та С.В. Шевчука з співавт. (2017) відомо також, що зниження рівня протеїну С до рівня 65-70 % від належних величин вказує на його дефіцит і може проявлятися високим ризиком розвитку тромбофілій [41].

1.2 Характеристика та можливості методу визначення загальногемостатичного потенціалу

Як свідчать дані літератури, загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) плазми крові (*overall haemostasis potential*) є сучасним підходом для визначення тонкого балансу між системами згортання крові і фібринолізу [48, 49]. В основі методу лежить аналіз кривої залежності величини поглинання світла згустком,

яка відповідає процесу утворення та руйнування згустку у плазмі крові в присутності тромбопластину і тканинного активатора плазміногену (t-Ра). Весь процес утворення та руйнування фібринового згустку за даними А.М. Рубленко з співавт. (2011) виглядає наступним чином: наявний у тромбопластині тканинний фактор утворює з фактором VIIa комплекс, який активує фактори X, IX та VII [31]. Активованій фактор Xa безпосередньо сприяє переходу протромбіну у тромбін який утворюється в досить незначних концентраціях та, у свою чергу, активує фактори V, VIII, XI, що супроводжується утворенням теназного (ФІХа – ФVІІІа) і протромбіназного (ФХа – ФVa) комплексів на фосфоліпідній поверхні тромбопластину [8, 50]. За даними наукових досліджень вказані комплекси різко прискорюють активацію ФХ у ФХа і, як наслідок, перетворення протромбіну у тромбін [24, 27]. У подальшому утворений при активації згортання крові тромбін перетворює фібриноген у фібрин, який після полімеризації формує фібриновий згусток. Останній сорбує на своїй поверхні плазміноген та його тканинний активатор (t-Ра) який стимулює перехід плазміногену у плазмін, що призводить до руйнування фібринового згустку [8, 27, 48]. Отже, площа під кривою поглинання буде варіювати у залежності від концентрації коагулянтів, антикоагулянтів або компонентів фібринолізу [48, 51]. Дані літератури вказують на інформативність кривої поглинання, як в умовах *in vitro*, так і у плазмі крові *in vivo*. З літературних даних відомо, що тромбін у судинному руслі зв'язується з тромбомодуліном і активує антикоагулянтну систему, основним білком якої є протеїн С, що сприяє регуляції рівня тромбіну та зменшенню вірогідності тромбозів [8]. На рис. 1.1 зображена характерна схематична крива, що характеризує процеси утворення і руйнування фібринового згустку у плазмі крові та яку використовували для визначення загального гемостатичного потенціалу.

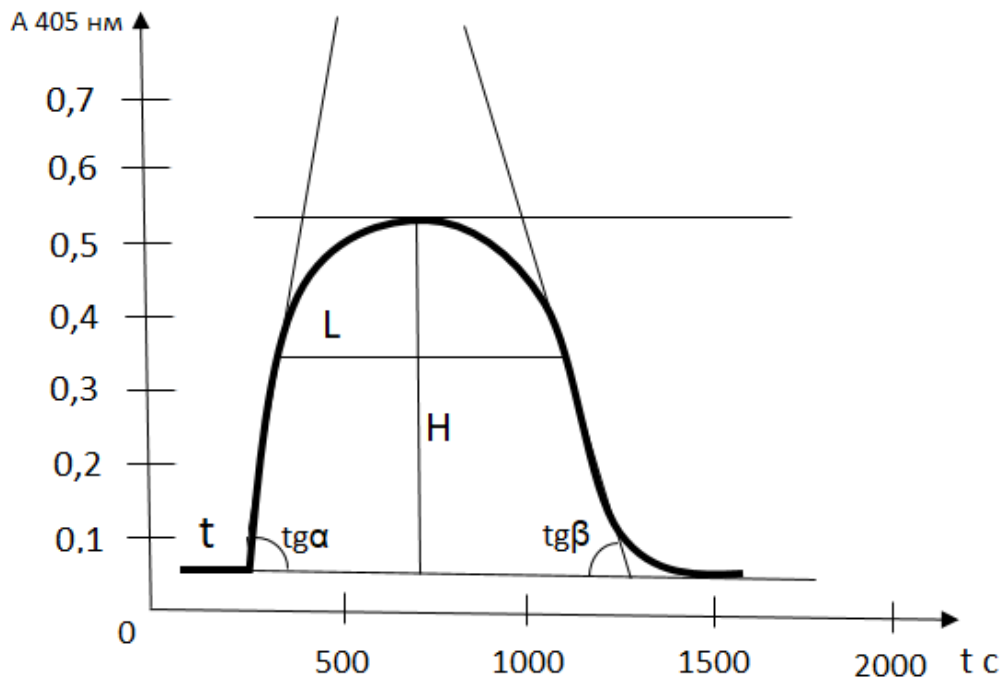


Рис 1.1 Характерна крива утворення і руйнування згустку (схема): t – лаг-період згортання плазми в с.; $\text{tg } \alpha$ – швидкість зростання поглинання; H – максимальне поглинання (максимальна мутність згустку); L – час напівруйнування згустку; $\text{tg } \beta$ – швидкість руйнування фібринового згустку.

Як видно із рис. 1.1, представлена крива характеризується трьома основними ділянками: перша – складається із лаг-періоду (t), який відповідає часу утворення протофібрил фібрину і асоціюється із протромбінним часом та швидкістю зростання поглинання ($\text{tg } \alpha$), що відповідає швидкості латеральних зв'язків протофібрил у ході формування фібринових фібрил і корелює за даними наукових досліджень з концентрацією фібриногену і тромбіну [48]. Друга ділянка представляє плато і характеризується максимальним поглинанням згустку, що залежить, за свідченням тих же авторів, від концентрації фібриногену і діаметру фібрил у плазмі крові [48, 52]. Третя ділянка відповідає процесу руйнування фібринового згустку і характеризується швидкістю його руйнування ($\text{tg } \beta$) яка визначається концентрацією плазміну в згустку і інгібіторів плазміну у плазмі [48]. Отже наведена характеристика кривої утворення і руйнування згустку у плазмі крові свідчить, що перша та

друга ділянки кривої відображають коагулянтну здатність плазми крові (потенціал зовнішнього шляху системи згортання), концентрацію фібриногену і наявність у плазмі крові інгібіторів системи згортання, а третя – характеризує фібринолітичну здатність системи гемостазу (швидкість активації плазміногену, швидкість руйнування згустку плазміном та концентрацію інгібіторів фібринолізу) [48]. Таким чином, результуюча крива містить інформацію про взаємодію складових системи гемостазу, що визначається розміром та часом існування фібринового згустку. Інтегральним параметром вказаної кривої, як доводять наукові дослідження, є площа поверхні, яку охоплює ця крива. Остання визначається як площа трапеції, у яку вписана крива загального гемостатичного потенціалу, значення якого вимірюють одиницями оптичної щільності за секунду [48]. Як уже зазначалось, даний метод кількісного визначення загального гемостатичного потенціалу має підтвердження своєї спроможності для визначення параметрів, як коагулянтної, так і фібринолітичної складової плазми крові, і в науковій літературі [52]. Так в роботах А.М. Рубленко, Л.П. Урвант, Є.М. Макогоненко з співавт. (2011) відмічається вплив протеїну С на загальний гемостатичний потенціал у хворих з ендопротезуванням тазостегнового суглоба [48]. Іншими дослідниками також визначались величини згортаючого, загального та фібринолітичного потенціалів методом глобального потенціалу М. Blomback, а також величини концентрацій молекулярних маркерів системи гемостазу, а саме: розчинного фібрину, Д-димеру, фібриногену і протеїну С у плазмі крові хворих з хронічною хворобою нирок [110]. В проведених дослідженнях встановлено, що значення параметрів системи згортання у жінок вищі ніж у чоловіків за виключенням лаг-періоду та концентрації фібриногену, при цьому було визначено, що значення параметрів гемостатичного потенціалу та молекулярних маркерів згортання збільшуються в залежності від концентрації розчинного фібрину. Проведений Б. Г. Сторожуком зі співавт. (2018) парний кореляційний аналіз зв'язків між параметрами гемостатичного потенціалу та концентраціями молекулярних маркерів, виявив зростання сили зв'язків до

рівня сильних та дуже сильних в системах згортання, фібринолізу і протеїну С при збільшенні концентрацій розчинного фібрину в плазмі крові хворих [53]. Натомість, попередні дослідження М. Blomback з співавт. (2013, 2017) свідчать, що між параметрами гемостатичного потенціалу, визначеного за методом М. Blomback, які демонструють здатність системи гемостазу плазми крові в умовах *in vitro* формувати і руйнувати фібринний згусток, і молекулярними маркерами системи гемостазу в плазмі крові *in vivo*, що характеризують стан системи гемостазу на момент забору крові у хворих, не спостерігалось сильних кореляційних зв'язків [52, 54].

1.3 Вплив коморбідних станів на показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії

Термінальна стадія ХХН є важливим чинником коморбідності, надто у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом [55, 56, 57]. За свідченням наукових досліджень, коморбідність, як поєднання та співіснування декількох захворювань та синдромів, що, як правило, тісно пов'язані між собою, значно погіршує прогноз у даної категорії хворих [55, 58, 59, 60]. Вивчення поширеності ускладнень та їх можливих предикторів у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, дозволяє встановити взаємозв'язок тих чи інших коморбідних станів із порушенням гомеостазу у цілому та гемостазу зокрема. Вплив основного захворювання на про- та антикоагулянтну ланку гемостазу у даної категорії хворих не викликає сумнівів. Так дані літератури свідчать, що частота серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань та ураження периферійних судин є найбільш поширеною у хворих, які отримують ниркозамісну терапію [55, 61]. Тобто, вторинна гіперкоагуляція, яка включає у себе порушення функції ендотелію, тромбоцитів, молекулярних факторів гемостазу, у підсумку призводить до розвитку тромбофілій, що є основою ускладнених коморбідних станів [62].

Як свідчать літературні дані, серед коморбідних станів найпоширенішими є анемія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання, вторинний гіперпаратиреоз, цукровий діабет, вірусні гепатити,

синдром хронічного запалення тощо [55, 63, 64, 65]. Доведено, що існує залежність індексу коморбідності від стажу перебування на гемодіалізі, який збільшується пропорційно терміну [55]. Показники коморбідності у хворих з ХХН ВД ст. складають від трьох до чотирьох захворювань на одного хворого, а за структурою найбільш частими є пов'язані між собою, які належать до «ускладнених коморбідних захворювань» [55]. Так у дослідженнях І.М. Шифріс та І.О. Дудар (2015) показано, що у хворих з ХХН ВД стадії при дослідженні особливостей розповсюдженості коморбідності практично у жодного пацієнта немає мононозологічної патології, а виявляється коморбідність понад 2,5 захворювань на одного хворого. Проведений науковцями аналіз в залежності від модальності дозволив встановити, що середня кількість захворювань на одного хворого становить 2,8 при лікуванні програмним гемодіалізом та 2,42 при лікуванні перитонеальним [55].

Анемія, як уже зазначалось, є найбільш поширеним коморбідним станом і зустрічається у майже 90 % пацієнтів цієї групи, випереджаючи артеріальну гіпертензію [66]. Такий тренд А.Ю. Земченков з співавт. (2017) пов'язують з несвоєчасною та неадекватною корекцією анемічного синдрому у даної категорії хворих [66]. Як свідчать літературні дані одним із основних патогенетичних механізмів розвитку анемії є високий рівень цитокінів, які пригнічують еритропоетичну функцію червоного ростку кісткового мозку та блокують метаболізм заліза у ретикулоендотеліальній системі і, як наслідок, призводять до зниження рівня гемоглобіну із розвитком хронічної гіпоксії [64]. За даними І. О. Дудар з співавт. (2017) анемія також тісно пов'язана із синдромом МІА – (malnutrition inflammation – atherosclerosis), значним підвищенням загальної захворюваності та смертності [64]. За результатами багатьох наукових досліджень, однією з основних причин смерті хворих з ХХН ВД стадії є кардіоваскулярні захворювання [63, 65, 67]. Останні спричинені порушеннями структурно-функціонального стану серця внаслідок ренокардіального синдрому [61, 63, 68]. Доведено, що структурно-функціональні та гемодинамічні показники роботи серця залежать від тривалості оліго-анурії,

залишкової функції нирок, хронічного запалення, наявності вторинного гіперпаратиреозу [55, 56, 58, 69, 70]. Так за літературними даними, кальцифікація клапанів серця посідає значне місце у погіршені стану та смертності пацієнтів і зустрічається більше ніж у 80 % хворих, при цьому має місце ураження як аортального, так і мітрального клапанів [65, 66, 67, 72]. В наукових працях М.О.Колесник та К.М. Законь (2009) вплив основного захворювання на про - та антикоагулянтну ланку гемостазу у даної категорії хворих не викликає сумнівів, а частота серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань та ураження периферійних судин є найбільш поширеною у хворих, що отримують ниркозамісну терапію [61]. Науковцями також встановлено, що у даної категорії хворих патологія клапанного апарату серця залежить від віку хворого, гемодіалізного стажу та гемодинамічних факторів (гіперволемія, анемія, артеріо-венозний шунт, артеріальна гіпертензія) [65]. Так зв'язок артеріальної гіпертензії із клапанною патологією відмічається у ряді наукових робіт та пояснюється терміном перевантаження при систолічній гіпертензії [65, 71]. Не останню роль у процесі клапанної кальцифікації, за літературними даними, відіграє порушення фосфорно-кальцієвого обміну та підвищення рівня паратгормону [65, 72, 73, 74, 75, 76]. За даними опублікованими А.В. Борисовим (2006) при поступленні в центр екстракорпоральної терапії вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) різного ступеню вираженості визначався у 40 % пацієнтів, легкий (від 300 до 450 пг/мл) - у 13 %, середнього ступеню (від 450 до 800 пг/мл) – у 16 %, важкого (> 800 пг/мл) – у 11 %. При цьому, приблизно у третини хворих рівень ПТГ знаходився в оптимальному діапазоні (150-300 пг/мл), і у такої ж кількості хворих його рівень був нижчий 150 пг/мл [77]. У пацієнтів с діабетичною нефропатією частота ВГПТ була достовірно нижчою, а ступінь вираженості гіперпаратиреозу меншим порівняно с іншими нозологіями. Вторинний гіперпаратиреоз, як стверджують дослідники, належить до трійки основних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії і за частотою виникнення сягає 80 % [65]. Із наукових досліджень Л.П. Мартинюк з співавт. (2016) [78] відомо, що ВГПТ

є реакцією на дефіцит активної форми вітаміну Д (кальцитріолу), який утворюється у проксимальних каналцях нефронів, і зменшує активацію вітамін-Д чутливих рецепторів, розташованих на мембранах клітин прищитободібних залоз та індукує гіпокальціємію за рахунок порушення всмоктування кальцію в кишківнику, а зменшення кількості та недостатня активація рецепторів, чутливих до вітаміну Д, разом із гіпокальціємією, стимулюють секрецію паратгормону на що вказують і інші науковці [79, 80]. Загально відомо, що різке зниження функції нирок призводить до позитивного балансу у обміні фосфору та гіпокальціємії, які частково компенсуються підвищеним синтезом паратгормону [65, 81]. З літературних джерел відомо також, що при рівні паратгормону вище 600 пг/мл ризик смерті збільшується у 2 рази за рахунок судинної кальцифікації, кальцинозу клапанів, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, гіпертензії [65, 80]. Формування артеріальної гіпертензії науковці пов'язують із такими факторами як: активація ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперкальціємія, додаткова продукція паратиреоїдного гіпертензивного фактору, збільшення секреції АКТГ та глюко- і мінералокортикоїдів, а також втратою чутливості гладеньких м'язів судин до власних вазодилітаторів [82]. Разом із тим, достеменно невідомо як впливають високі концентрації паратгормону на показники гемостазу у цієї категорії хворих. При цьому багаторічний аналіз ко - та поліморбідності у хворих з ХХН VД стадії у роботах вітчизняних науковців показав, що поліморбідність знижує однорічну та п'ятирічну виживаємість таких хворих [55, 56]. У цих же дослідженнях доведено, що загальна доля виживших пацієнтів на гемодіалізі із ішемічною хворобою серця впродовж десятиріччя становить лише 28 % і вдвічі нижча ніж у хворих без ішемічної хвороби [55]. Дані літератури свідчать також, що незалежним предиктором виживання хворих з ХХН VД стадії за результатами багатофакторного аналізу є рівень фосфору плазми, сумарний індекс коморбідності та міждіалізна гіпергідратація [55]. Незаперечним є і той факт, що ХХН провокує стан гіперкоагуляції за рахунок виснаження антикоагулянтних та фібринолітичних

властивостей плазми крові, тобто гіперкоагуляція, як коморбідний синдром, посилює морфологічні зміни у нирках, судинах, сприяє відкладенню фібрину у клубочках та сприяє судинним тромбозам [4, 83, 84]. Тромбози які можуть виникати при ХХН стосуються порушень у всіх ланках гемостазу. Так, відомо, що у даної категорії хворих різко зростає агрегація тромбоцитів, підвищується рівень фібриногену і XIII фактору згортання та збільшується дефіцит антитромбіну III [45]. Стосовно хворих, у яких ХХН виникла у результаті гломерулярних уражень, то дослідники вказують на необхідність враховувати у патогенезі розвитку гіперкоагуляції ще й наявність хронічного (автоімунного) запалення, що має прокоагуляційну дію та сприяє мікротромбоутворенню [4, 85]. Оскільки, запалення і гемостаз є взаємопов'язаними процесами, а гемодіаліз ініціює запальну реакцію і активацію коагуляційного каскаду, то особлива увага у патофізіологічних дослідженнях механізмів прогресування ХХН науковцями надається цитокінам та їхній аномальній продукції і гіперсекреції [64, 86, 87]. При цьому, показники гострого запалення на тлі хронічного процесу та їхній вплив на гемостаз вивчені недостатньо, у той час, як процес гострого запалення може бути однією із перших ланок у патогенезі тромбофілій. Відомо, що СРБ – білок гострої фази запалення, яка характеризується зміною проникності судин, модифікацією процесів метаболізму із залученням у процес імунної, ендокринної, нервової, серцево-судинної та інших систем. За літературними даними, підвищення рівня СРБ вище 10 мг/л у хворих що перебувають на програмному гемодіалізі, призводить до зростання смертності у 3,5 рази за п'ять років спостереження, і є прогностично небезпечним показником за відсутності його зниження після процедури діалізу [88, 89, 90]. За даними J.C. Korevaar з співавт. (2004) наявність гострого запалення ще у більшій мірі активує один із важливих компонентів гіперкоагуляції глікопротеїн – фібриноген, який є єдиним білком гострої фази згортання, що під дією тромбіну перетворюється на фібрин [90]. Ще одним поясненням збільшення рівня фібриногену може бути і те, що він є також джерелом утворення фібринопептидів з протизапальною дією.

Доведено також, що процес гемодіалізу сприяє синдрому хронічного запалення та підвищенню рівня прозапальних цитокінів, концентрація яких залежить від багатьох факторів (імунного, інфекційного, токсичного тощо) [4, 64, 91]. У свою чергу, прозапальні цитокіни впливають на прогресування інших коморбідних станів. Так науковцями встановлено, що рівень гемоглобіну крові, патологія серцево-судинної системи, ендотоксемії асоціюються із концентрацією деяких прозапальних інтерлейкінів (IL-1, IL-17, IL-18) [86, 92]. Відомо, що рівень інтерлейкінів значно зростає при посиленні ендотоксемії за рахунок коморбідності із вірусними гепатитами [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99], які є одними із частих коморбідних станів у хворих з ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом [57, 58, 93, 100, 101, 102]. Вказана категорія хворих належить до групи високого ризику інфікування вірусними гепатитами у зв'язку із виконанням потенційно небезпечних для зараження маніпуляцій (доступ до екстракорпорального кола, накладання артеріовенозного шунта або фістули, мікрооперації по тромбектомії із шунта, ін'єкції тощо). Супутня патологія у вигляді будь-якого гепатиту, чи їхнього міксту значно ускладнює перебіг основного захворювання. Як свідчать дослідження проведені Б.І Паламар з співавт. (2015) [103] та І.М. Шифріс та І.О. Дудар (2015) [58] у хворих які перебувають на гемодіалізі понад п'ять років виявлення антитіл до гепатиту С становить більше 45 %, а до гепатиту В – 16 %, і ці показники збільшуються пропорційно строку перебування на такому лікуванні. Водночас, у літературі відсутні однозначні дані, щодо впливу на показники гемостазу у хворих, які лікуються гемодіалізом, інфікованості вірусними гепатитами. Натомість, доведено, що білково-синтетична функція печінки у хворих на гемодіалізі погіршується, і гепатити додають свого негативного впливу на цей процес порушуючи посттрансляційне γ -карбоксилювання вітамін К-залежних білків. Тоді як відомо, що одним із компонентів системи згортання крові є вітамін К-залежні білки [98]. Так фактори системи згортання II – протромбін, VII – проконвертин, IX – фактор Кристмаса, X – фактор Стюарта-Прауера та фактори антикоагуляції – протеїн С, протеїн S належать до цієї групи білків.

При цьому варто також зазначити, що доведеним фактом є те, що зниження рівня функціональної активності окремих вітамін К-залежних факторів при ушкодженні печінки різне і обумовлене неоднаковою швидкістю, як розпаду, так і синтезу їх у печінці [8, 97, 98]. Останнє на думку науковців визначає, яка саме ланка гемостазу буде переважати: про- чи антикоагуляційна [8].

Відомо, що в клінічній практиці значна увага приділяється наявності залишкової функції нирок у пацієнтів які перебувають на програмному гемодіалізі, при цьому наявність залишкової функції нирок досить тісно асоціюється з якістю життя хворих, так як відсутність залишкової функції нирок у хворих з ХХН V Д стадії значно погіршує їх клінічні характеристики та зменшує виживаємість [84]. Натомість, на даний час остаточно не визначено як впливає залишкова функція нирок на виразність порушень показників гемостазу, запальний процес, розвиток коморбідних станів тощо. Отже, як свідчать дані літератури, структура коморбідності вивчена досить добре, як і її вплив на перебіг основного захворювання. Разом із тим, показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії при деяких коморбідних станах потребують додаткового вивчення та детального аналізу, що дасть можливість прогнозувати такі важкі ускладнення, як тромбоз.

Наукові дослідження доводять, що вивчення поширеності ускладнень та їх можливих предикторів у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, дозволяє встановити взаємозв'язок тих чи інших коморбідних станів із порушенням гомеостазу в цілому та гемостазу зокрема. Як свідчать приведені дані літератури проведення сеансів ниркозамісної терапії у хворих з ХХН призводить до негативного впливу на про- та антикоагулянтну ланку гемостазу та викликає цілий ряд небажаних порушень у системі гемостазу, що є причиною виникнення ранніх серцево-судинних, захворювань та інших коморбідних станів [55, 61]. Тобто, вторинна гіперкоагуляція, яка містить у собі порушення функції ендотелію, тромбоцитів, молекулярних факторів гемостазу, у підсумку призводить до розвитку тромбофілій, що є надалі основою розвитку ускладнених коморбідних станів [62].

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Методи дослідження

Клініко-інструментальні дослідження (за інформованої згоди пацієнта) проводили одноразово перед початком чергової процедури програмного гемодіалізу згідно з протоколом, який включав:

- Загальноклінічне обстеження (загальний аналіз крові, ЕКГ в 12 відведеннях, моніторинг АТ);
- Біохімічне обстеження (рівень K^+ , Na^+ , креатиніну, anti- HCV та HBsAg, іонізованих кальцію і фосфору, паратгормону);
- Додаткові біохімічні обстеження*:
 - визначення розчинного фібрину та Д - димеру;
 - визначення протеїну С;
 - визначення фібриногену;
 - визначення протромбінового та екамулінового індексів;
 - визначення згортаючого, загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів;
 - визначення С-реактивного протеїну.

ЕКГ реєстрація проводилась перед процедурою забору крові та гемодіалізу з метою виключення гострих порушень серцевого ритму і коронарного кровообігу на 3-канальному електрокардіографі «Mingograf-34» (фірма «Siemens-Elema»).

Моніторинг АТ як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах виконували згідно Рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018).

* – Додаткові біохімічні дослідження проведені в інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України у відділі структури та функції білків.

Забір крові обстежуваних хворих та практично здорових осіб для одержання плазми брали натщесерце із вени, без використання джгута перед проведенням гемодіалізу, у вакутайнер з 3,8 % розчином цитрату натрію та змішували у співвідношенні 1:9. Вакутайнер із сумішшю декілька разів перемішували (не струшуючи). Осадження формених елементів крові проводили центрифугуванням протягом 20 хв. із прискоренням 1200-1400 g. Плазму крові (супернатант) переносили у поліетиленові пробірки Еппендорфа.

Для визначення розчинного фібрину (маркер активації системи згортання крові) у хворих використовували методику бісайтового імуноферментного кількісного визначення продуктів плазмінового розщеплення фібрину, у якому як «catch» антитіла були використані моноклональні антитіла III-3в, а як «tag» – моноклональні антитіла II-4d [21, 22, 24, 39, 105, 106]. Визначення Д-димеру проводили із використанням імуноферментного аналізу, при цьому використовували моноклональні антитіла до епітопів Д-димерів, що утворюються лише при розщепленні нерозчинного фібрину плазміном [21, 22, 25, 26, 105, 107, 108, 20]. Активність протеїну С у плазмі крові визначали, активуючи його отрутою щитомордника звичайного (*Agkistrodon halus halus*) [9, 46, 47, 109]. Для цього 30 мкл плазми крові, 100 мкл активатору протеїну С, 85 мкл 0,05 М трис-НСІ буферу з рН 7,4 з вмістом 0,13 М NaCl та 35 мкл 2 мМ хромогенного субстрату S 2236 інкубували при температурі 37° С впродовж 15 хв. Кількість розщепленого хромогенного субстрату визначали спектрофотометрично за довжини хвилі 405 і 492 нм на мікропланшетному спектрофотометрі Thermo Multiskan EX, приймаючи коефіцієнт поглинання 1М розчину рNA при 405 нм рівним 10500 [47]. Визначення вмісту фібриногену у плазмі крові проводили з використанням тромбіноподібного ферменту анцистрон-Н, із отрути щитомордника звичайного – *Agkistrodon halus halus* спектрофотометричним методом [23, 110, 111]. Для цього у скляну пробірку вносили 0,2 мл досліджуваної плазми і 1,8 мл 0,1 М фосфатного буфера рН 7,0, а потім до суміші додавали 0,1 мл анцистрона-Н, що містить 0,3 одиниці активності. Суміш ретельно перемішували скляною паличкою із притертою

поверхнею. Після 30 хвилин інкубації при 37°C утворений згусток фібрину виймали шляхом накручування на паличку і віджимали рідину, натискуючи на стінки пробірки. У подальшому згусток на паличці декілька разів промивали у холодному розчині хлористого натрію, а рідину з поверхні згустку видаляли легким дотиком до фільтрувального паперу. Розрахунки проводили за формулою:

$$F_g = (E_{280} - E_{320}) \times 255/15,06 ,$$

де F_g – концентрація фібриногену в плазмі крові в г/л;

255 – коефіцієнт для перерахунку вмісту фібриногену в об'ємі зразку на його концентрацію у плазмі;

15,06 – коефіцієнт екстинції поглинання 1% розчину фібрину у кислому середовищі за довжини хвилі 280 нм [8, 27].

Для визначення протромбінового часу (зовнішній шлях системи згортання крові) у скляну конічну пробірку вносили 0,1 мл плазми крові та прогрівали протягом 1 хв. при температурі 37° С. Після цього додавали 0,2 мл тромбопластину з вмістом 12,5 мМ хлориду кальцію і визначали час згортання плазми крові, помірно струшуючи пробірку на водяній бані при температурі 37°C. Протромбіновий індекс визначали як співвідношення протромбінового часу досліджуваної плазми до протромбінового часу здорових донорів [41].

Для визначення екамулінового часу в скляну конічну пробірку вносили 0,1 мл плазми крові та прогрівали протягом 1 хв. при температурі 37° С. Після цього додавали 0,1 мл 0,025 М хлориду кальцію та 0,1 мл розчину екамуліну і ретельно перемішували, визначаючи час згортання плазми крові при помірному струшуванні пробірки на водяній бані при температурі 37° С. Екамуліновий індекс визначали як співвідношення екамулінового часу досліджуваної плазми до екамулінового часу здорових донорів [41, 112].

Індекс накопичення декарбоксільованих функціонально неактивних форм протромбіну (ФНФП) розраховували як співвідношення між екамуліновим та протромбіновим індексами на основі попередньо визначених кількісних закономірностей щодо вмісту ФНФП (при перевищенні

екамулінового індексу над протромбіновим на 10-20 % вміст ФНФП відповідає 1,2 мкг/мл, при перевищенні на 20-40 % – 2,4 мкг/мл, а при перевищенні на 40-60 % – 3,6 мкг/мл) [41, 42, 112, 113].

Кількісне дослідження рівня С-реактивного протеїну проводили за допомогою СРБ-латекс-тесту за оцінкою аглютинації частини латексу. Оцінку проводили згідно з останнім титром сироватки, який дав позитивний результат. Для визначення СРБ (мг/л) у пробі перемножували найбільше розведення сироватки, що дало видиму аглютинацію, на 6 мг/л.

Визначення балансу між системами згортання крові і фібринолізу проводили за допомогою аналізу загального гемостатичного потенціалу (ЗГП) (overall haemostasis potential), за методикою яка ґрунтується на оцінці кривої залежності величини поглинання світла згустком при 405 нм від часу. Реєстрацію проводили на мікрорідері Multiskan (Фінляндія). Крива, яка при цьому фіксується, демонструє утворення і руйнування згустку у плазмі крові в присутності тромбoplastину і тканинного активатора плазміногену [48]. Контролем слугувала плазма 23 практично здорових добровольців (10 жінок та 13 чоловіків). Спектрофотометрично реєструвалась абсорбція світла при 405 нм фібриновим згустком, що утворювався в спектрофотометричній кюветі, у яку послідовно додавали до 0,05 М HEPES буфера рН 7,4, що містив 0,15 М NaCl, 70 мкл плазми крові, тканинний активатор плазміногену (t-PA фірми Boehringer Ingelheim) до кінцевої концентрації 75 IU/мл і АЧТЧ реагент (фірми Ренам). Процес згортання плазми ініціювали додаванням 25 мМ CaCl². Кінцевий об'єм реакційної суміші становив 300 мкл. Загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) оцінювали за величиною площі під кривою мутності згустку від моменту ініціації згортання плазми до моменту повного руйнування згустку у присутності тканинного активатора плазміногену. Згортаючий потенціал (ЗП) оцінювали як площу під кривою утворення згустку за відсутності t-Ра. Фібринолітичний потенціал (ФП) становив різницю між величинами ЗП та ЗГП. Усі величини виражали в одиницях оптичної густини, помноженої на час у секундах (о.о./с) [49]. За контроль слугували реакційні суміші без

тромбопластину. Величину поглинання при 405 нм у контролі віднімали від значень поглинання у дослідженнях.

2.2 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики із використанням програм «Microsoft Excel 2007» і «Stat Soft Statistica v. 6.0» відповідно до рекомендацій. З урахуванням розподілення більшості показників, використовували методи парного кореляційного аналізу для визначення зв'язків між окремими параметрами (r), а також визначали середні значення величин параметрів, їхнє стандартне відхилення та рівень значущості (p). Достовірними відмінності вважали при $p < 0,05$. Критерії кореляції r – Пірсона оцінювали за силою зв'язку: слабка до 0,3, помірна від 0,3 до 0,7, сильна від 0,7. Пошук перемінних величин за якими об'єкти спостереження відносили до однієї чи іншої групи та отримання класифікаційних лінійних дискримінантних функцій (ЛДФ) проводили за допомогою дискримінантного аналізу.

2.3 Клінічна характеристика обстежених хворих

Наукова робота виконана шляхом проведення проспективного дослідження, в яке було включено 88 хворих з ХХН VД стадії (36 пацієнтів жіночої статі та 52 – чоловічої), що отримували лікування методом програмного гемодіалізу у Центрі нефрології та діалізу Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова за період з березня 2017 по березень 2018 року. У всіх хворих, залучених у дослідження, причиною хронічної ниркової недостатності був гломерулонефрит. Обстеження відповідало основним біотичним нормам із дотримання основних положень GCP 1996 р., конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2000 рр. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.)

Вік обстежених хворих коливався від 16 до 65 років; із них молодого віку 8 хворих (9,1 %), середнього – 26 (29,5 %), зрілого – 40 (45,5 %) і похилого – 14 (15,9 %) [49]. Середній вік хворих складав $47,48 \pm 1,07$ роки. Серед обстежених хворих 36 – жіночої статі та 52 – чоловічої.

Критеріями включення хворих у дослідження були:

1. Інформована згода хворого брати участь у дослідженні.
2. Наявність ХХН VД стадії на тлі гломерулонефриту та перебування на програмному гемодіалізі.

Критеріями виключення слугували:

1. Наявність серцевої недостатності вище СН-ІІА.
2. Наявність постійної форми фібриляції передсердь.
3. Наявність онкологічних захворювань.
4. Наявність важких коморбідних станів (перенесені інсульти, ІІІ, ІV ФК стенокардії, гострий коронарний синдром).
5. Вік старший 65 років.
6. Наявність цукрового діабету.
7. Призначення та прийом непрямих антикоагулянтів.
8. Проведення противірусної терапії гепатиту.
9. Наявність кровотеч.
10. Наявність тромбозів на момент обстеження.
11. Лікування еритропоетинами під час дослідження.
12. Паління.

Дизайн дослідження:

1. Усім хворим, яких було включено у дослідження, проводили загальноклінічне обстеження.
2. Перед проведенням гемодіалізу натще проводили забір крові для одночасного визначення досліджуваних біохімічних показників.
3. Спостерігали хворих упродовж одного року, при цьому фіксували усі випадки тромбозів (венозного доступу, глибоких та поверхневих вен нижніх кінцівок, судин сітківки ока, коронарних та мозкових судин).

За тривалістю перебування на програмному гемодіалізі хворі розподілилися наступним чином: від 0 до 5 років – 32 хворих (36,4 %); від 6 до 10 років – 34 хворих (38,6 %); від 11 до 15 років – 16 хворих (18,2 %); більше 15 років – 6 хворих (6,8 %). При цьому середній термін перебування хворих на програмному гемодіалізі складав – $7,34 \pm 0,41$ роки. Артеріальний тиск у 64 з обстежених хворих (72,72 %) був вищий за нормально допустимі показники (140/90 мм рт.ст.). Як свідчать дані лабораторних досліджень, тільки 9 (10,23 %) хворих мали нормальні показники гемоглобіну (Нв) (вище 110 г/л), у 28 (31,82 %) хворих спостерігалася легка форма анемії (Нв 110-90 г/л), у 34 (38,64 %) – анемія середньої важкості (Нв 90 – 70 г/л) і у 17 (19,32 %) – анемія була важкою (Нв нижче 70 г/л). Збережена залишкова функція нирок (ЗФН) (кількість сечі за добу > 500 мл) спостерігалась у 16 хворих (18,18 %). Інфікованість на гепатити В та С визначалась у 26 хворих (29,5 %), із них у 12 хворих (13,63 %) – на гепатит С, і у 10 – на гепатит В (11,36 %), у тому числі, четверо хворих (4,55 %) були інфіковані обома вірусами.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих з ХХН V Д стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі / Л. О. Сторожук, С. В. Шевчук, Б. Г. Сторожук, Н. В. Заїчко, Е. В. Луговської, Т. М. Платонова, І. М. Колеснікова, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Н. В. Сторожук // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2017. – 27 с.
- Пошук маркерів гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом / О. Б. Сторожук, М. А. Березняк, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Збірник тез наукових робіт учасників ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16-17 листопада 2017 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2017. – С. 260-262.

РОЗДІЛ 3

РІВНІ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ ДЕЯКИХ ПРО – ТА АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ФАКТОРІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХХН VД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

3.1 Частота порушень в системі про- та антикоагулянтної ланок гемостазу у хворих з ХХН V стадії та їх зв'язок з перебігом захворювання

Одним із основних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, є порушення в системі гемостазу, що призводить до розвитку судинних тромбозів [4]. Тромбофілічний синдром, як процес внутрішньосудинного тромбогенезу, характеризується системною активацією згортання крові, яка не компенсується за рахунок внутрішніх природних антикоагулянтних механізмів [45, 100, 104, 114, 115, 116, 117]. Виявлення ранніх предикторів можливого тромбозу у досліджуваної категорії хворих викликає значні труднощі, що пов'язано з наявністю запального процесу, накопиченням антитіл, постійною травматизацією елементів крові та судинного доступу. У зв'язку з цим, оцінка стану гемостазу має ґрунтуватися на комплексному аналізі показників, що максимально об'єктивно характеризують процеси згортання крові. Загальновідомо, що одним із головних білків системи згортання крові є мультидоменний глікопротеїн – фібриноген, і при активації системи коагуляції під дією тромбіну відбувається його перетворення у фібрин з утворення волокон, які є основою згустку та з наступним розщепленням їх плазміном. При цьому, двома найбільш важливими молекулярними маркерами зазначених процесів є розчинний фібрин та Д-димер [38, 100, 118, 119, 120]. Разом з тим, необхідна також і оцінка потенціалу інгібіторів згортання у плазмі крові для покращення прогнозування ризику тромбозу. Таким природним інгібітором є протеїн С [8, 47, 121, 122, 123, 124, 125]. Для визначення потенційної придатності активаторів та інгібіторів тромбогенезу як маркерів тромбофілій, проведено дослідження рФ, Д-д, фібриногену та протеїну С у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу.

Як свідчать результати дослідження, у обстежених хворих у загальній групі спостерігалось достовірне ($p < 0,02$) підвищення рівня розчинного фібрину, порівняно із контрольною групою, у 68,2 % пацієнтів (табл. 3.1) при наявності значної дисперсії показників (рис. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії та осіб контрольної групи

№ з/п	Показники гемостазу	Контрольна група n = 20	Всі хворі ХХН VД ст. n = 88
1	рФ мкг/мл	2,60±0,31	3,72±0,19*
2	Частка осіб з рФ > 3,0 мкг/мл	6 (30,0 %)	60 (68,2 %) #
3	Д-д нг/мл	70,0±9,10	75,3±7,31
4	Частка осіб з Д-д > 105 нг/мл	1 (5,0 %)	17 (19,3 %) #
5	ФГ мг/мл	2,20±0,25	4,16±0,12*
6	Частка осіб з ФГ > 2,6 мг/мл	1 (5,0 %)	82 (93,2 %) #
7	Частка осіб з ФГ > 3,5 мг/мл	1 (5,0 %)	57 (64,7 %) #
8	рС %	98,9±7,88	81,81±1,67
9	Частка осіб з дефіцитом рС < 85 %	7 (35,0 %)	50 (56,8 %)
10	ФНФП %	99,5±2,03	109,4±2,22*
11	Частка осіб з ФНФП > 110 %	0 (0,0 %)	40 (45,5 %) #
12	Без порушень	11 (55,0 %)	4 (4,5 %) #

Примітки: рФ – розчинний фібрин; Д-д – Д-димер; ФГ – фібриноген; рС – протеїн С; ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи за середніми значеннями; # – позначена достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера стосовно осіб контрольної групи.

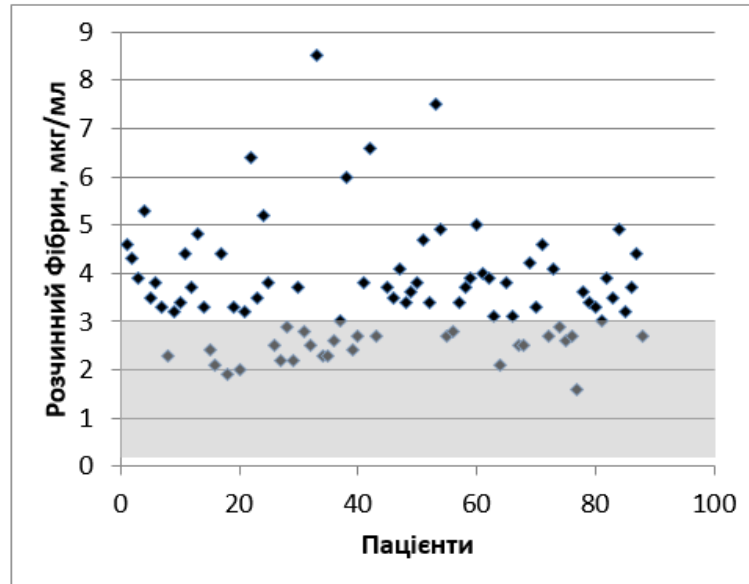


Рис. 3.1 Розподіл хворих з ХХН VD ст. за вмістом розчинного фібрину у плазмі крові.

Варто зазначити, що дисперсія концентрацій Д-димеру у загальній групі також збільшувалась, але пропорційного розчинному фібрину достовірного зростання його рівня у загальній групі, у порівнянні із контрольною, не відмічено ($75,3 \pm 7,31$ нг/мл) (рис. 3.2).

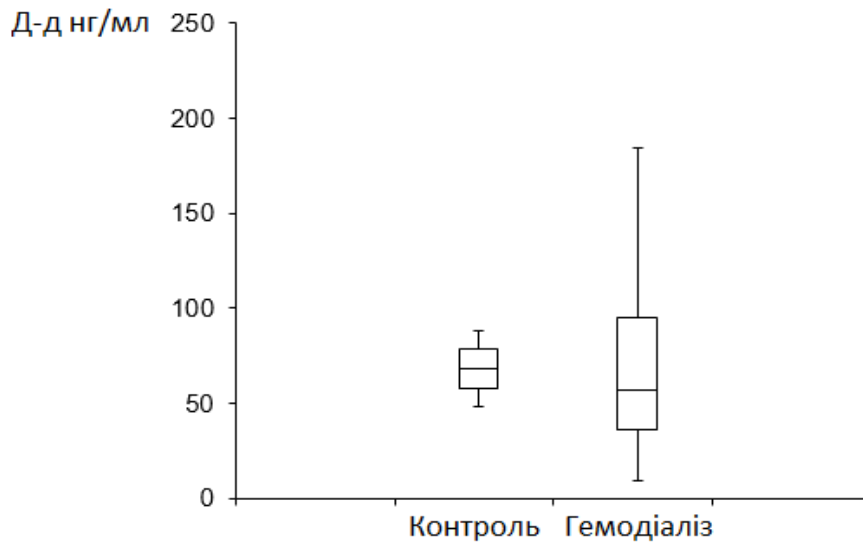


Рис. 3.2 Вміст Д-димеру у плазмі крові хворих на ХХН VD ст.

У той же час концентрація фібриногену у більшості хворих (93,2 %) достовірно збільшувалась (рис. 2.3), перевищуючи контрольні значення майже удвічі ($4,16 \pm 0,12$ мг/мл проти $2,20 \pm 0,25$ мг/мл) ($p < 0,001$) (табл. 3.1).

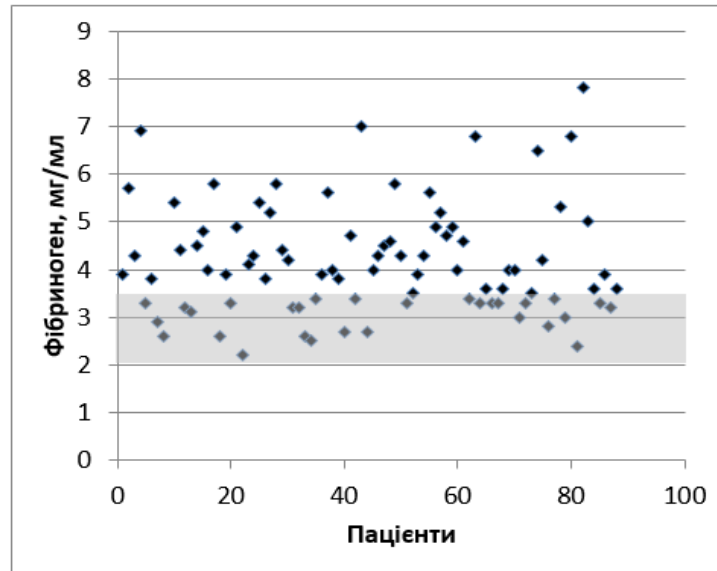


Рис. 3.3 Розподіл хворих з ХХН VД ст. за вмістом фібриногену у плазмі крові.

При цьому середнє значення рівня антикоагулянтного фактору – протеїну С, відносно контрольної групи, помітно знижувалося (табл. 3.1) у 56,8 % випадків до нижніх граничних значень ($81,81 \pm 1,67$ % проти $98,9 \pm 7,88$ %) ($p > 0,05$) (рис. 3.4).

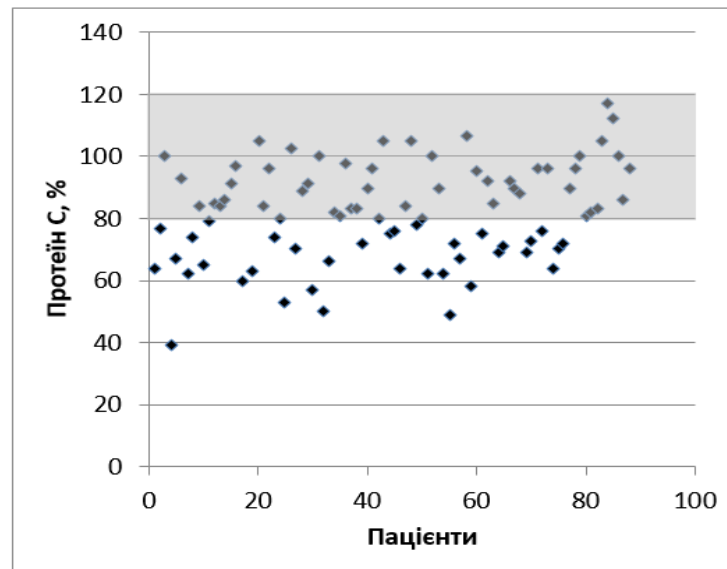


Рис. 3.4 Розподіл хворих з ХХН VД стадії за рівнем протеїну С у плазмі крові.

Аналіз особливостей досліджуваних показників гемостазу, залежно від статі, засвідчив, що у жінок і у чоловіків спостерігається підвищення рівня розчинного фібрину, порівняно із контролем ($p < 0,05$) ($61,1$ % та $73,1$ %

випадків відповідно). Крім того, у жінок також спостерігалось паралельне зростання концентрації Д-димеру (табл. 3.2), при цьому концентрація Д-димеру у жінок була дещо вищою ніж у чоловіків ($p > 0,05$) та достовірно вищою була частка хворих із концентрацією Д-д > 105 нг/мл, що може вказувати на більш динамічну активність коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу. Необхідно зазначити, що суттєвих відмінностей рівня фібриногену, протеїну С та ФНФП у жінок та чоловіків не було виявлено.

Таблиця 3.2

Показники гемостазу у чоловіків та жінок хворих з ХХН VД стадії

№ з/п	Показники гемостазу	Контрольна група n = 20	Жінки n = 36	Чоловіки n = 52	Всі хворі ХХН VД ст. n = 88
1	рФ мкг/мл	2,60±0,37	3,99±0,41*	3,52±0,15*	3,72±0,19*
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	6 (30 %)	22 (61,1 %) #	38 (73,1 %) #	60 (68,2 %) #
3	Д-д нг/мл	70,0±9,10	94,5±18,6	62,0±4,81	75,3±7,31
4	Частка Д-д > 105 нг/мл	1 (5,0 %)	12 (33,4 %) #	5 (9,6 %)	17 (19,3 %) #
5	ФГ мг/мл	2,20±0,25	4,15±0,21*	4,16±0,15*	4,16±0,12*
6	Частка ФГ > 2,6 мг/мл	1 (5,0 %)	33 (91,7 %) #	49 (94,2 %) #	82 (93,2 %) #
7	рС %	98,9±9,60	83,4±2,85	80,7±2,02	81,81±1,67*
8	Дефіцит рС < 85 %	7 (35,0 %)	18 (50,0 %)	32 (61,5 %) #	50 (56,8 %)
9	ФНФП %	99,5±2,03	111,1±3,82*	108,2±2,68*	109,4±2,22*
10	Частка ФНФП > 110%	0 (0,0 %)	18 (50,0 %) #	22 (42,3 %) ##	40 (45,5 %) #

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1.

Загальновідомо, що вік хворих може впливати на стан системи гемостазу, тому серед виділених чотирьох вікових груп був проведений порівняльний аналіз досліджуваних показників про- та антикоагуляції (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники гемостазу у групі хворих з ХХН VД стадії залежно від вікової категорії

№ з/п	Показники гемостазу	Групи хворих				
		Загальна група n = 88	Молодий вік n = 8 (до 30 р.)	Середній вік n = 26 (31-44 р.)	Зрілий вік n = 40 (45-59 р.)	Похилий вік n = 14 (> 60 р.)
1	рФ мкг/мл	3,72±0,19	3,71±0,57	3,64±0,30	3,52±0,16	4,36±0,91
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	4 (50,0 %)	15 (57,7%)	29 (72,5 %)	12 (80,5 %)
3	Д-д нг/мл	75,3±7,31	104,0±56,3	61,2±6,93	68,97±7,5	79,6±10,27
4	частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	2 (25,0 %)	6 (20,3 %)	5 (12,5 %)	4 (28,6 %)
5	Фг мг/мл	4,16±0,12	4,25±0,49	3,82±0,21	4,15±0,17	4,76±0,37
6	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	7 (87,5 %)	23 (88,5 %)	37 (92,5 %)	13 (92,8 %)
7	рС %	81,81±1,67	84,0±6,19	77,5±3,23	83,1±2,46	84,9±3,46
8	Дефіцит рС < 85 %	50 (56,8 %)	5 (62,5 %)	16 (61,5 %)	21 (54,1 %)	8 (52,9 %)
9	ФНФП %	109,4±2,22	107,8±7,17	114,4±4,50	107,0±3,03	107,9±5,90
10	Частка з ФНФП > 110 %	40 (45,5 %)	3 (37,5 %)	14 (53,8%)	16 (40,0 %)	7 (50,0 %)

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1.

Результати таблиці 3.3 свідчать, що усі досліджувані показники гемостазу у похилому віці дещо відрізнялися від молодших груп, за показниками розчинного фібрину від зрілого віку, а за Д-димером – від молодого віку, але вказані відмінності спостерігалися на рівні тенденцій.

Ще одним клінічним чинником, який безпосередньо може впливати на стан гомеостазу взагалі і на показники гемостазу зокрема, є стаж перебування хворих на програмному гемодіалізі. У нашому дослідженні хворі були розділені на чотири групи за терміном перебування на гемодіалізі, а саме: до п'яти років, від шести до десяти, від одинадцяти до п'ятнадцяти та більше п'ятнадцяти років (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Показники гемостазу у групі хворих з ХХН VД стадії залежно від гемодіалізного стажу

№ з/п	Показники гемостазу	Групи хворих за гемодіалізним стажем				
		Загальна група n = 88	До 5 років n = 32	Від 6 до 10 років n = 34	Від 11 до 15 років n = 16	Більше 15 років n = 6
1	2	3	4	5	6	7
1	рФ мкг/мл	3,72± 0,19	3,50± 0,26	3,77± 0,39	3,66± 0,21	4,73± 0,78
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	17 (53,1 %)	24 (70,6 %)	13 (81,2 %)#	6 (100,0 %)#
3	Д-д нг/мл	75,3±7,31	75,5±15,4	68,2±6,37	73,6±21,3	104,5±12,8
4	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	6 (18,7 %)	6 (17,6 %)	1 (6,3 %)	4 (66,6 %)#
5	Фг мг/мл	4,16±0,12	4,03±0,22	4,22±0,18	4,13±0,28	4,57±0,60
6	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	30 (93,7 %)	32 (94,1 %)	15 (93,7 %)	5 (83,3 %)
7	рС %	81,81±1,67	86,5±2,82	81,0±2,57	79,0±3,61	68,7±5,54*

1	2	3	4	5	6	7
8	Дефіцит pC < 85 %	50 (56,8 %)	13 (40,6 %)	22 (64,7 %)	10 (62,5 %)	5 (83,3 %) #
9	ФНФП %	109,4± 2,22	104,1± 3,18	111,5± 3,82	111,1± 5,42	120,9± 7,01*
10	Частка з ФНФП > 110 %	40 (45,5%)	11 (34,3 %)	17 (50,0%)	8 (50,0 %)	4 (66,6 %)

Примітки: Скорочення аналогічні табл.3.1. *, # – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб загальної групи.

Результати дослідження показали, що у хворих із стажем гемодіалізу більшим за п'ятнадцять років, спостерігається тенденція до зростання концентрації розчинного фібрину, при цьому у 100 % хворих цієї групи рФ перевищував граничні значення (3,0 мкг/мл) ($p < 0,001$), а у групі від 11 до 15 років був достовірно вищим від рівня загальної групи та групи до 5 років перебування на гемодіалізі ($p < 0,001$). Паралельно із розчинним фібрином у цій групі хворих також відбувалась помітна тенденція до зростання концентрації Д-димеру, у порівнянні з іншими групами, а їх частка з рівнем > 105 нг/мл була достовірно вищою. Якщо ще взяти до уваги те, що у групі зі стажем гемодіалізу більше 15 років спостерігається достовірне зниження pC та збільшується частка хворих із дефіцитом цього білку (pC < 85 %), зберігається високий рівень Фг та відбувається значне накопичення ФНФП, то цих пацієнтів можливо сміливо зарахувати до групи потенційного тромботичного ризику. Тобто можна констатувати, що тривалий стаж гемодіалізу є потенційно небезпечною складовою у розвитку тромбофілій.

Досить важливим клінічним показником для хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, є збережена залишкова функція нирок (ЗФН), наявність якої асоціюється з меншим ризиком ускладнень та смерті [4]. Збережена залишкова функція нирок дозволяє також уникати значної

ультрафільтрації, зменшувати дозу діалізу і, як результат, запобігати багатьом ускладненням. У групі досліджуваних хворих нами виявлено 16 пацієнтів (18,18 %) зі збереженою залишковою функцією нирок. Аналіз отриманих результатів (табл. 3.5) підтверджує факт позитивного впливу ЗФН на показники гемостазу. Так, показник розчинного фібрину виявився достовірно нижчий у групі зі збереженою ЗФН, у порівнянні із групою відсутньої ЗФН, при цьому спостерігалась тенденція до зменшення частоти підвищення його концентрації вище нормального рівня (50,0 % проти 72,2 % відповідно).

Таблиця 3.5

Показники гемостазу у групі хворих з ХХН VД стадії залежно від збереженої залишкової функції нирок

№ з/п	Показники гемостазу	Загальна група n = 88	Групи хворих	
			Збережена ЗФН n = 16	Відсутня ЗФН n = 72
1	рФ мкг/мл	3,72±0,19	3,06±0,23	3,86±0,22*
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	8 (50,0 %)	52 (72,2 %)
3	Д-д нг/мл	75,3±7,31	59,3±7,01	78,9±8,47
4	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	2 (12,5 %)	15 (20,8 %)
5	Фг мг/мл	4,16±0,12	3,64±0,26	4,27±0,14*
6	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	14 (87,5 %)	68 (94,4 %)
7	рС %	81,81±1,67	89,2±4,10	80,4±1,75*
8	Дефіцит рС <85%	50 (56,8 %)	5 (31,2 %)	45 (59,7 %)
9	ФНФП %	109,4±2,22	100,5±3,78	110,7±2,53*
10	Частка з ФНФП > 110 %	40 (45,5 %)	4 (25,0 %)	36 (50,0 %)*

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1. * – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб зі збереженою ЗФН.

Подібна направленість змін спостерігалась і по відношенню до Д-димеру, який проявляв тенденцію до зниження в групі зі збереженою ЗФН. У групі зі збереженою ЗФН також достовірно зменшувався рівень фібриногенемії, зростав до нижньої межі норми протеїн С ($p < 0,05$) та зменшувалась його частка з дефіцитом ($pC < 85\%$). У хворих із відсутньою ЗФН достовірно збільшувався індекс накопичення ФНФП та їх частка із рівнем вищим 110%. Таким чином, можливо стверджувати, що збережена ЗФН суттєво впливає на показники гемостазу та може виступати у якості позитивного прогностичного чинника у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом.

Одним із найбільш частих ускладнень основного захворювання у хворих з ХХН VД стадії є анемія. Серед досліджуваних хворих нами виділено чотири групи за рівнем гемоглобіну, а саме: вищий за 110 г/л; від 110 до 90 г/л; від 90 до 70 г/л та нижчий за 70 г/л. Оцінка отриманих даних свідчить, що різні ступені анемії не впливають суттєво на показники гемостазу (табл. 3.6) у даній категорії хворих.

Таблиця 3.6

Показники гемостазу у групі хворих з ХХН VД стадії залежно від ступеню анемії

№ з/п	Показники гемостазу	Групи хворих				
		Загальна група n = 88	Нв > 110 г/л n = 9	Нв 110-90 г/л n = 28	Нв від 90 до 70 г/л n = 34	Нв <70 г/л n = 17
1	2	3	4	5	6	7
1	рФ мкг/мл	3,72±0,19	3,42±0,24	3,86±0,28	3,73±0,41	3,60±0,27
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	6 (66,7 %)	22 (78,6 %)	22 (64,7 %)	10 (58,8 %)
3	Д-д нг/мл	75,3±7,31	64,7±11,6	75,3±8,48	78,4±16,7	75,1±10,97
4	Частка Д-д >105 нг/мл	17 (19,3%)	1 (11,1 %)	6 (21,4 %)	5 (14,7 %)	5 (29,4 %)

4	Частка Д-д >105 нг/мл	17 (19,3%)	1 (11,1 %)	6 (21,4 %)	5 (14,7 %)	5 (29,4 %)
5	Фг мг/мл	4,16±0,12	4,02±0,31	4,26±0,24	4,21±0,22	3,95±0,19
6	Частка Фг >2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	9 (100,0 %)	24 (85,7 %)	33 (97,0 %)	16 (94,1 %)
7	рС %	81,81±1,67	85,0±6,40	79,7±2,97	82,1±2,67	82,9±3,52
8	Дефіцит рС < 85 %	50 (56,8 %)	5 (55,5 %)	17 (60,7 %)	18 (52,9 %)	10 (58,8 %)
9	ФНФП %	109,4±2,22	113,5±8,68	107,2±3,74	110,2±3,11	109,2±6,23
10	Частка з ФНФП > 110 %	40 (45,5%)	5 (55,5 %)	11 (39,3%)	16 (47,1%)	8 (47,1 %)

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1. Нв – гемоглобін.

У хворих на ХХН, яка виникла на тлі гломерулонефриту, одним із самих частих симптомів є артеріальна гіпертензія (АГ). Серед загальної групи досліджуваних АГ виявлена у 72,72 % хворих. Єдиними показниками, які достовірно відрізнялися у хворих з наявною АГ від загальної групи, були рФ та Д-димер, при цьому частка останнього з концентрацією (Д-д > 105 нг/мл) відмічалась тільки у хворих з АГ (табл. 3.7), що може вказувати на вищий ступінь тромботичного ризику.

Таким чином, порушення у системі гемостазу виявлялись у 95,5 % хворих з ХХН VД стадії, при цьому найчастіше спостерігалось збільшення концентрації рФ (68,2 %). Так, у багатьох хворих активація системи зсідання крові проявлялась у збільшенні середніх концентрацій рФ та дворазовому зростанні кількості осіб із високими рівнями цього показника. Гіперфібриногенемія спостерігалась відповідно у 64,7 % хворих, при цьому середній рівень Фг у досліджуваних хворих виявився достовірно вищим (на 89 %), у порівнянні із контролем, а частка осіб із гіперфібриногенемією більш ніж у 13 разів переважала показники контрольної групи. Порівняно зі

здоровими особами, виявлено помітне зниження активності природного антикоагулянта рС із часткою таких пацієнтів у загальній групі 56,8 %, накопичення ФНФП (45,5 %) та високі рівні Д-д (19,3 %). Зазначені порушення гемостазу частіше виявлялися у хворих з відсутньою ЗФН, тривалим стажем перебування на гемодіалізі, наявністю АГ і менше асоційовані зі статтю, віком пацієнтів та мало залежні від ступеня анемії.

Таблиця 3.7

Показники гемостазу у групі хворих з ХХН VД стадії залежно від наявності артеріальної гіпертензії

№ з/п	Показники гемостазу	Загальна група n = 88	Артеріальна гіпертензія	
			Відсутня n = 24	Наявна n = 64
1	рФ мкг/мл	3,72±0,19	3,29±0,15	3,88±0,25*
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	16 (66,6 %)	44 (68,7 %)
3	Д-д нг/мл	75,3±7,31	52,8±5,01	83,8±9,69*
4	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	0 (0,0 %)	17(26,5 %)*
5	Фг мг/мл	4,16±0,12	3,64±0,26	4,09±0,14
6	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	18 (75,0 %)	64 (100,0 %)
7	рС %	81,81±1,67	82,3±3,01	81,6±2,01
8	Дефіцит рС < 85 %	50 (56,8 %)	13 (54,2 %)	37 (57,8 %)
9	ФНФП %	109,4±2,22	114,8±5,20	107,4±2,33
10	Частка з ФНФП > 110 %	40 (45,5 %)	12 (50,0 %)	28 (43,7 %)

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1. * – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб з відсутньою АГ.

Подальший аналіз отриманих даних дав можливість виділити три групи за показниками рівня розчинного фібрину, а саме: I група у пацієнтів якої

концентрація розчинного фібрину складала до 3,0 мкг/мл (n = 28); II група – від 3,0 до 3,9 мкг/мл (\approx 25 процентиля) (n = 37); III група – вище 3,9 мкг/мл (n = 23).

Враховуючи те, що концентрація розчинного фібрину є досить динамічним показником та може виступати у якості предиктору передтромбозу, було вирішено надалі розглядати усі інші показники гемостазу, відповідно до зазначених груп, за концентрацією розчинного фібрину (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД стадії у групах з різною концентрацією розчинного фібрину

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі ХХН VД ст. n = 88	Ранжування за рівнем рФ		
			рФ < 3,0 мкг/мл n = 28	рФ від 3,0 до 3,9 мкг/мл n = 37	рФ > 3,9 мкг/мл n = 23
1	Д-д нг/мл	75,3±7,31	45,3±5,85	66,1±5,22*	126,7±22,6*
2	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	1 (3,6 %)	6 (16,2 %) #	10 (43,5 %) #
3	Д-Д/рФ	20,0±1,39	18,5±2,34	19,0±1,55	23,3±3,73
4	ФГ мг/мл	4,16±0,12	3,88±0,20	4,44±0,19*	4,03±0,25
5	Частка з ФГ > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	23 (82,1 %)	37 (100,0 %)	22 (95,6 %)
6	рС/ФГ	21,3±1,77	22,7±1,36	19,9±1,08	21,8±1,71
7	ФНФП %	109,4±2,22	103,4±3,60	111,0±3,82	113,8±3,87*
8	Частка ФНФП > 110 %	40 (45,5 %)	9 (32,1 %)	16 (43,2 %)	15 (65,2 %) #
9	рС %	80,05±1,47	83,0±2,88	82,7±2,57	78,9±3,41

Примітки:

- * – позначені вірогідності стосовно хворих із низьким рівнем рФ;
- # – позначена достовірність відмінностей вирахована за точним методом Фішера.

Проводячи оцінку змін концентрацій розчинного фібрину у групах, а також порівняння їх із загальною групою, можна констатувати, що тільки у 28 хворих (31,8 %) його рівень відповідав нормальним значенням. У подальшому було логічним прослідкувати реакцію інших складових гемостазу у групах із різною концентрацією рФ. Так показник Д-димеру, який по суті має відображати процес посттромбозу, достовірно зростав від першої до третьої групи ($p < 0,05 \div 0,01$). Таке підвищення Д-димеру, на тлі значного росту концентрації розчинного фібрину, необхідно розцінювати як наявний процес фібринолізу, що ще раз констатує можливий підвищений ризик тромбозу у цієї групи пацієнтів. Останнє підтверджується тенденцією до зменшення співвідношення Д-д/рФ у першій і другій групах, у порівнянні з контролем. Зростання співвідношення Д-д/рФ у третій групі необхідно розцінювати як появу мікротромбозів з утворенням дериватів фібрину. При цьому у третій групі хворих (рФ > 3,9 мкг/мл) зафіксована тенденція до зниження концентрації рС. Необхідно зазначити, що у хворих третьої групи спостерігається також достовірне накопичення ранніх маркерів передтромбозу (ФНФП). Враховуючи, що фібриноген є єдиним білком із якого утворюється фібрин та характеризує загальний потенціал системи згортання гемостазу, його концентрації мають пряму відображати концентрації розчинного фібрину й бути співставними з ними. Така думка має підтвердження у досліджуваних хворих, про що свідчать загально високі концентрації фібриногену в усіх трьох групах. Так, вміст фібриногену в плазмі крові був значно підвищеним у 93,2% хворих (табл. 3.9). При цьому, у першій групі висока концентрація фібриногену спостерігається на тлі нормальних показників розчинного фібрину (табл. 3.8). Вплив різних концентрацій фібриногену на показники посттромбозу (Д-д) та антикоагуляції (рС) представлені у табл. 3.9.

Дані табл. 3.9 свідчать, що у хворих із високим рівнем фібриногену відмічається тенденція до зниження концентрації рС ($p > 0,05$) та достовірне зменшення співвідношення рС/Фг, у порівнянні із групою, у якої концентрація

фібриногену не перевищувала 3,3 мг/мл ($p < 0,001$), тоді як рівень Д-димеру у групі з концентрацією Фг від 3,3 до 4,7 мг/мл та вищим за 4,7 мг/мл суттєво не змінювався.

Таблиця 3.9

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД ст. залежно від концентрації фібриногену

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі ХХН VД ст. n = 88	Ранжування за рівнем фібриногену		
			Фг < 3,3 мг/мл n = 17	Фг від 3,3 до 4,7 мг/мл n = 47	Фг > 4,7 мг/мл n = 24
1	2	3	4	5	6
1	Д-д нг/мл	75,3±7,31	68,5±7,52	79,0±12,6	73,1±9,36
2	Частка з Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	2 (11,7 %)	9 (19,1 %)	6 (25,0 %)
3	Д-д/рС	20,0±1,39	18,1±2,09	20,0±2,16	21,2±2,47
4	рС %	81,81±1,67	83,1±3,64	84,1±2,12	76,5±3,54
5	Частка рС з Дефіцитом < 85 %	50 (56,8 %)	8 (47,1 %)	26 (55,3 %)	16 (66,6 %)
6	рС/Фг	21,3±1,77	29,4±1,51	22,1±0,71*	14,0±0,85*
7	ФНФП %	109,4±2,22	106,9±4,75	108,4±2,67	113,2±5,33
8	Частка з ФНФП >110 %	40 (45,5 %)	14 (50,0 %)	16 (43,2 %)	10 (43,5 %)

Примітки: * – вірогідні відмінності стосовно хворих з низьким рівнем Фг.

Необхідно підкреслити, що високому потенційному ризику тромбоутворення зовсім не відповідають значення природного антикоагулянта – протеїну С. Як свідчать дані таблиці 3.1 та 3.10, рівень протеїну С знаходиться на низькому рівні, а у 56,8 % хворих (табл. 3.1) він нижчий

граничних показників, тобто можна констатувати відсутність адекватної пропорційної антикоагулянтної реакції у хворих, які лікуються гемодіалізом, на їх прокоагулянтний стан, що відповідає літературним даним [126]. Свідченням цього є достовірне зниження співвідношення рС/Фг у групі хворих із концентрацією рС < 85 % та достовірне підвищення у цій групі рівня Д-д (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД стадії з різною концентрацією протеїну С

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі ХХН VД ст. n = 88	Ранжування за рівнем протеїну С	
			Протеїн С > 85 % n = 38	Протеїн С < 85 % n = 50
1	Д-д нг/мл	75,3±7,31	60,6±6,75	86,8±11,9*
2	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	6 (15,3 %)	11 (22,0 %)
3	Д-д/рФ	20,0±1,39	18,4±1,73	21,2±2,03
4	рС/Фг	21,3±1,77	25,5±2,01	17,9±0,75*
5	ФНФП %	109,4±2,22	105,2±3,30	112,3±2,91
6	Частка ФНФП > 110 %	40 (45,5 %)	15 (38,5 %)	25 (50,0 %)
7	Фг мг/мл	4,16±0,12	3,95±0,16	4,31±0,17
8	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	1 (2,5 %)	5 (10,0 %)

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1. * – вірогідні відмінності стосовно хворих з рівнем рС > 85 %.

Загальновідомо, що функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП) можуть слугувати допоміжним тестом для виявлення тромбофілій [23, 41], оскільки при схильності до тромбозу кількість ФНФП буде зростати, адже тромбін розщеплює протромбін з утворенням претромбіну I (неактивна форма)

[42, 45]. ФНФП можна вважати першим раннім маркером активації системи згортання крові, оскільки він утворюється при всіх патологічних станах, пов'язаних з тромбогенезом [42]. Також відомо, що у 70 % випадків високий вміст розчинного фібрину асоціюється зі збільшенням накопичення ФНФП, а в 44 % випадків присутність ФНФП виявлялась у осіб зі зниженим рівнем фізіологічного інгібітора згортання крові протеїну С [41, 45, 122, 123]. Оскільки показник екамулінового індексу (ЕІ) відповідає загальному рівню протромбіну у плазмі крові, то його значення при накопиченні ФНФП будуть завжди вищими за протромбіновий індекс (ПІ), при визначенні якого оцінюють лише функціонально активні форми протромбіну [41, 127]. У нашому дослідженні були виділені у окрему групу хворі, які мали співвідношення екамулінового індексу до протромбінового вище за 110 %, що відповідало рівню ФНФП – 1,2 мкг/мл і більше [41] (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД стадії із різною концентрацією ФНФП

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі ХХН VД ст. n = 88	Ранжування за рівнем ФНФП	
			ФНФП < 110 % n = 48	ФНФП > 110 % n = 40
1	Д-д нг/мл	75,3±7,31	69,8±8,94	82,0±12,03
2	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	8 (16,6 %)	9 (22,5 %)
3	Д-д/рФ	20,0±1,39	19,6±2,13	20,5±1,69
4	рС %	81,81±1,67	84,5±2,20	78,6±2,48
5	Частка рС < 85 %	50 (56,8 %)	25 (52,1 %)	25 (62,5 %)
6	рС/Фг	21,3±1,77	22,7±1,08	19,6±1,05

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 3.1.

У таблиці 3.11 наведені показники гемостазу у хворих із різним рівнем ФНФП, а саме: із рівнем вищим за 110 % та нижчим. Необхідно зазначити, що

такий розподіл не показав суттєвих відмінностей у цих групах, за виключенням тенденції до зниження рівня Д-д у хворих із рівнем ФНФП нижчим за 110 % ($p > 0,05$), що ще раз підтверджує відсутність тромбоутворення та фібринолізу на стадії накопичення ФНФП.

Проведена кореляційна оцінка взаємозв'язків рФ у загальній групі із Д-д, Фг, рС, ФНФП та співвідношеннями Д-д/рФ і рС/Фг, виявила середню пряму залежність його із Д-димером ($r = 0,39$) ($p < 0,05$), відсутність кореляційних зв'язків із фібриногеном ($r = - 0,12$), протеїном С ($r = - 0,10$) та зі співвідношеннями Д-д/рФ і рС/Фг (табл. 3.12). Натомість, із ФНФП у рФ відмічались помірні негативні асоціативні зв'язки ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$). Крім того, Д-д виявляв високий позитивний кореляційний зв'язок зі співвідношенням Д-д/рФ ($r = 0,87$) ($p < 0,001$) та помірний негативний із рС ($r = - 0,21$) ($p < 0,05$). Кореляційні зв'язки рС мали середню пряму залежність зі співвідношенням рС/Фг ($r = 0,65$) ($p < 0,01$) та помірні негативні – з ФНФП ($r = - 0,21$) ($p < 0,05$), тоді як у Фг спостерігалась висока негативна залежність із співвідношенням рС/Фг ($r = - 0,81$) ($p < 0,001$).

Таблиця 3.12

Коефіцієнти кореляції між показниками системи зсідання крові хворих
з ХХН VД ст. (n = 88)

№ з/п	Показники гемостазу	Показники гемостазу				
		рФ	Д-д	рС	Фг	ФНФП
1	рФ	-	-	-	-	-
2	Д-д	0,39*	-	-	-	-
3	рС	- 0,10	- 0,21#	-	-	-
4	Фг	- 0,12	- 0,01	- 0,19	-	-
5	ФНФП	- 0,24#	- 0,15	- 0,21#	0,02	-
6	Д-д/рФ	0,05	0,87*	- 0,06	0,01	-
7	рС/Фг	0,06	- 0,05	0,65*	- 0,81*	-

Примітки: * – позначені вірогідні коефіцієнти кореляції; # – позначені помірної сили асоціативні взаємозв'язки.

Отже, у відповідь на накопичення розчинного фібрину виникає помірна реакція Д-димеру, відповідність якої потребує додаткового вивчення, а реакція антикоагулянтної ланки гемостазу взагалі відсутня. Разом із тим, рівні розчинного фібрину досить тісно асоційовані із концентрацією Д-д ($r = 0,39$) і, в деякій мірі, із ФНФП ($r = - 0,24$). Одночасне накопичення ФНФП у осіб із високим рівнем рФ, у порівнянні із низьким його рівнем, свідчить про значну активацію системи згортання крові на етапі до утворення тромбіну [9, 47, 56]. Відсутність же тісних зв'язків між показниками передтромбозу і показниками посттромбозу може вказувати на ще збережений потенціал антикоагулянтної системи зсідання крові у хворих з ХХН VД ст. Тобто підтверджується той факт, що накопичення ФНФП є досить раннім маркером активації ланки згортання крові та можливого тромбозу [41, 45]. Привертає також увагу стабільно помірна негативна кореляція ФНФП із протеїном С, який є не тільки фізіологічним інгібітором активації системи згортання крові, а й регулятором системи фібринолізу [8]. Такий депресивний стан антикоагулянтної ланки, у поєднанні із активацією факторів згортання, може бути однією із компонент у прогнозуванні тромбофілій.

Резюме. Як доводять результати досліджень, що викладені у даному розділі, дві третини хворих, які лікуються програмним гемодіалізом, мають високі концентрації розчинного фібрину. Останнє свідчить про активацію системи згортання крові та можливу загрозу розвитку тромботичних подій [45]. Під час проведення апаратного сеансу гемодіалізу відбувається постійне травмування формених елементів крові, у результаті чого у кровообіг потрапляють тромбоцитарні фактори згортання, активується плазмовий попередник тромбопластину, які запускають процеси активації згортання крові через внутрішню ланку системи гемостазу. Прогностична значимість розчинного фібрину як раннього молекулярного маркеру тромбофілій, має своє підтвердження у літературних даних, а визначення розчинного фібрину включено до алгоритмів лабораторної діагностики тромбофілій та контролю ефективності фармакотерапії [21, 22, 104]. Так відомо, що у хворих на

термінальну фазу ниркової недостатності відбувається активація маркерів гемостазу, а саме Д-д, рФ та Фг, які зустрічаються у 2/3 частини пацієнтів [104], а ризики розвитку тромбозів пов'язують з підвищенням рівня Фг, Д-димеру, протромбіновим фрагментом, активацією комплексу тромбін-антитромбін [4] та рівнем концентрації рС [41, 47], що має підтвердження у нашому дослідженні. Разом із тим, як свідчать літературні джерела, визначення лише одного показника у вигляді розчинного фібрину не дає достатньої картини можливого розвитку тромботичних ускладнень [62, 119, 128]. У зв'язку з цим було проведено паралельне визначення Д-димеру, який за результатами лабораторних даних показав тенденцію до зниження у загальній групі та деякого підвищення у групах із високим вмістом розчинного фібрину. Це може бути доказом активації фібринолізу та появи у кров'яному руслі продуктів деградації фібрину. Тобто підвищення рівня Д-димеру, відносно розчинного фібрину опосередковано вказує на розщеплення фібрину та його депозитів [22, 119]. Однак, у досліджуваних хворих має місце дисбаланс між цими показниками, який у чоловіків зі стажем гемодіалізу більшим за 11 років проявляється у значній мірі і може бути свідченням неадекватного фібринолізу. На скільки вказаний дисбаланс є суттєвим, буде вивчено у дослідженнях фібринолітичного потенціалу у наступному розділі. Відомо, що одним із важливих компонентів гострої фази гіперкоагуляції є глікопротеїн – фібриноген [8, 45, 62, 88, 117, 129, 130], який у всіх досліджуваних групах достовірно перевищував контрольні показники, забезпечуючи постійну фібриногенемію. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про залежність концентрації фібриногену у плазмі крові і розвитку інсульту та інфаркту [8]. Це пов'язано з притаманними йому властивостями експоненціально впливати на в'язкість крові, активувати процес агрегації тромбоцитів та впливати на інші білки системи згортання: фібронектин, колаген, тромбоспондин [8, 131]. Позитивним же фактором впливу на показники гемостазу є збережена ЗФН. Останнє відповідає літературним даним, які вказують на залежність тромботичних ускладнень від ступеня хронічної ниркової недостатності [4]. У нашому

дослідженні підтвердженням цьому може бути достовірно вищий рівень рФ у хворих з відсутньою ЗФН та тривалим стажем гемодіалізу.

Отже, прокоагуляційний процес у більшості хворих, які лікуються програмним гемодіалізом, має практично «гострий резонанс» у вигляді підвищеного рівня розчинного фібрину, неадекватного фібринолізу та фібриногенемії. На цьому тлі важлива роль належить антикоагулянтній системі, представленій природним антикоагулянтом – протеїном С, який, окрім всього, бере участь і в регуляції системи фібринолізу. Результатами досліджень встановлено, що система антикоагуляції у хворих перебуває у виснаженому стані. Так, у всіх групах має місце зниження рівня протеїну С до нижньої межі норми, за виключенням хворих зі значною анемією, при відсутності кореляції цього показника із прокоагулянтними факторами крові, що відповідає літературним даним [100, 117].

Враховуючи отримані результати, можливо передбачити, що система запобігання утворенню тромбіну та активації фібринолізу не буде реалізована у критичний момент. Відтак хворі, які перебувають на лікуванні методом програмного гемодіалізу, постійно перебувають у зоні високого тромбофілічного (ятрогенного) ризику. Дослідження одного із найбільш ранніх можливих предикторів тромбозу, який пов'язаний з накопиченням функціонально неактивних форм протромбіну, обумовлено високим ризиком тромбогенезу у даних пацієнтів. Відомо, що при тромбінемії рівень ФНФП зростає, оскільки тромбін розщеплює протромбін з утворенням фрагменту протромбіну F1 та претромбіну 1 (неактивна форма) [8, 132, 133, 134]. Розщеплення ж протромбіну у фізіологічних умовах пов'язують із можливим обмеженням утворення тромбіну, за принципом зворотного зв'язку [8]. Дані літератури свідчать також, що накопичення функціонально неактивних форм протромбіну асоціюється зі зниженням рівня протеїну С [41, 42], що в цілому відповідає результатам наших досліджень. Група хворих, у яких спостерігалось збільшення рівня ФНФП, мала негативну помірну кореляцію із розчинним фібрином, тобто ФНФП виникають завчасно до збільшення концентрації

розчинного фібрину, що підтверджує можливість застосування цього показника як допоміжного раннього маркера потенційної тромбінемії та використовувати для контролю ефективності антитромботичної терапії. Необхідно також зазначити, що накопичення ФНФП, на наш погляд, можливо розглядати з однієї сторони як потенційно небезпечне явище, що може реалізуватись у «коагуляційному каскаді», а з іншої – як захисну реакцію організму, при якій депонується надлишок протромбіну.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук О. Б. Функціонально неактивні форми протромбіну та рівень фібриногену, як маркери гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, О. В. Горницька, Б. Г. Сторожук, А. Ю. Сломінський // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2(21):450-452.

- Storozhuk O.B. Predictors of thrombogenesis by the state of pro- and anticoagulant components of hemostasis in the patients with stage VD chronic kidney disease / O. B. Storozhuk, I. B. Seleznyova, L. O. Storozhuk, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. 2018;71,3cz. II. 683-687.

- Сторожук О. Б. Маркери тромбогенезу у хворих з ХХН V Д стадії які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, Б. Г. Сторожук, М. А. Березняк // Збірник стендових доповідей учасників XXI науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 10-11.

РОЗДІЛ 4

СТАН ЗГОРТАЮЧОГО, ЗАГАЛЬНОГЕМОСТАТИЧНОГО ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛІВ У ХВОРИХ З ХХН ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

4.1 Стан згортаючого, загальногемостатичного та фібринолітичного потенціалів у хворих з ХХН ВД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом та їх зв'язок із перебігом захворювання

У попередньому розділі було встановлено, що деякі показники системи гемостазу у жінок можуть відрізнятись від таких у чоловіків. Враховуючи можливі статеві відмінності при вивченні гемостатичного потенціалу, ми поділили пацієнтів на групи, у залежності від статі. Такий підхід дозволяє більш диференційовано аналізувати стан системи гемостазу пацієнтів. Для визначення параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові для кожного із пацієнтів були отримані криві змін поглинання світла у процесі згортання, ініційованого АЧТЧ реагентом за відсутності та присутності тканинного активатора плазміногену (t-Ра). Усереднені експериментальні криві і їхні стандартні відхилення наведені для загальної групи (рис. 4.1), чоловіків (рис. 4.2) та жінок (рис. 4.3).

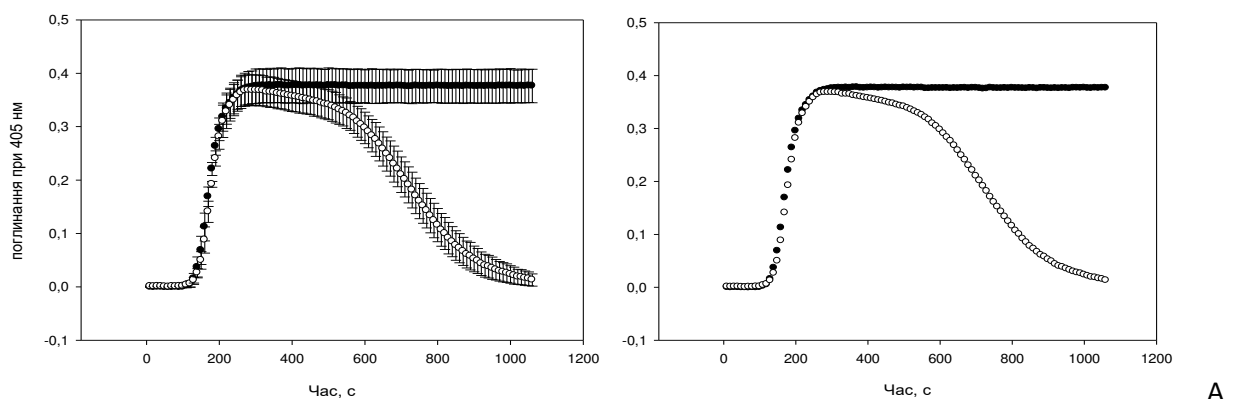
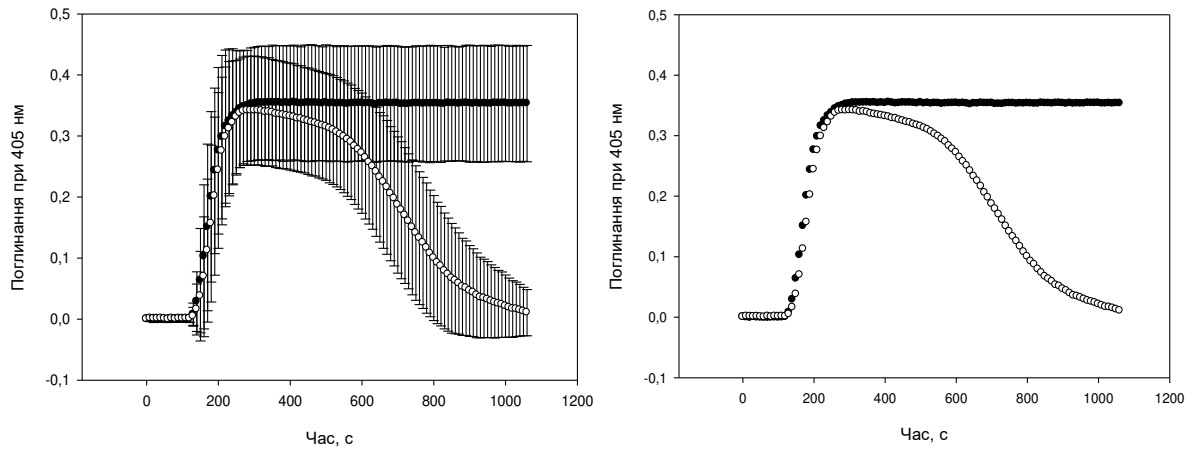


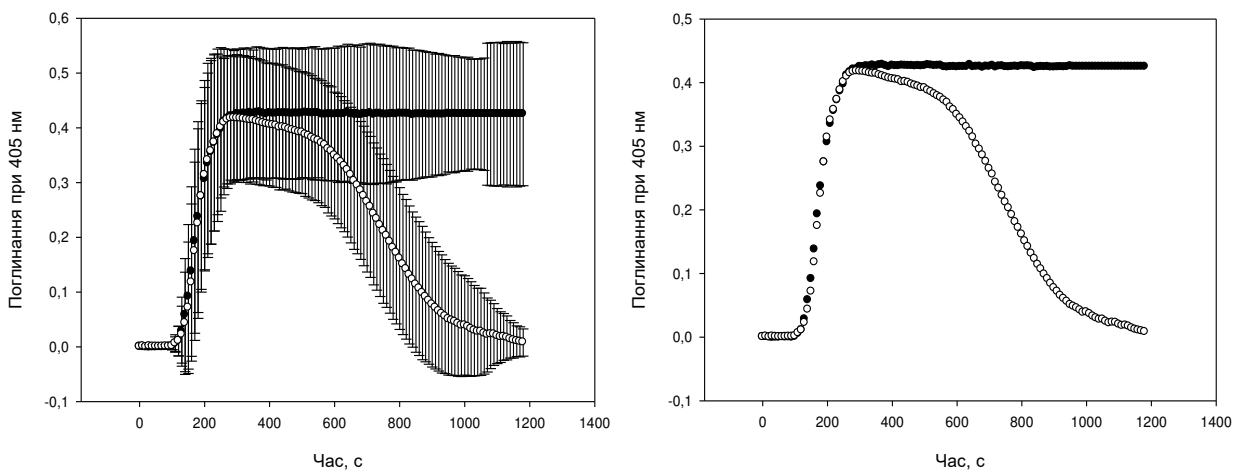
Рис. 4.1 Усереднені криві згортання плазми крові, активованої АЧТЧ реагентом без та з t-РА у хворих з ХХН ВД стадії (А – загальна група).

Як свідчать криві згортання плазми крові процес активації згортання і фібринолізу є більш динамічним у жінок, порівняно з чоловіками, що представлено в таблиці 4.1 та 4.2.



Б

Рис. 4.2 Усереднені криві згортання плазми крові, активованої АЧТЧ реагентом без та з t-РА у хворих ХХН VД стадії (Б - чоловіки)



В

Рис. 4.3 Усереднені криві згортання плазми крові, активованої АЧТЧ реагентом без та з t-РА у хворих з ХХН VД стадії (В – жінки)

На основі кривих згортання плазми крові кожного пацієнта показані параметри системи гемостазу *in vitro*, що визначались паралельно із концентраціями молекулярних маркерів (розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген, протеїн С). Параметри складових гемостатичного потенціалу

загальної групи хворих, у порівнянні з контролем, виявляли тенденцію до збільшення максимальної мутності згустку, зменшення часу його напівруйнування та достовірне скорочення часу існування згустку ($p < 0,001$).

Представлені у таблиці 4.1 дані також свідчать, що величини лаг-періодів суттєво не відрізняються у чоловіків та жінок, що вказує на близьку за швидкістю активацію внутрішнього шляху згортання, утворення тромбіну і формування протофібрил [48]. До того ж, можна відмітити достовірне збільшення максимальної мутності згустку у жінок та тенденцію до подовження часу його напівруйнування, порівняно з чоловіками, що може свідчити про більшу товщину фібрил у згустках жінок, а також про більш значну активацію фактору згортання XIIIа та включенням інших білків у згусток [135]. При цьому час існування згустку у загальній групі достовірно скорочується, що може бути результатом прекондичіонування системи гемостазу в умовах постійного мікротромбоутворення або за рахунок зниження $\alpha 2$ -антиплазміну, ковалентно зв'язаного зі згустком [135].

Таблиця 4.1

Значення складових гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії (у відсутності та присутності t-PA) та їх зв'язок зі статтю

№ з/п	Групи хворих	Параметри гемостатичного потенціалу						
		Без t-PA		В присутності t-PA				
		t c.	Н о.о.	t c.	Н о.о.	L c.	T c.	Но о.о.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Конт- роль (n = 23)	126,7± 15,7	0,310± 0,07	127,0± 16,7	0,350± 0,06	837,7± 10,4	708,3± 11,1	0,310± 0,07
2	Усі пацієнти (n = 88)	153,9± 3,0	0,390± 0,01	157,7± 2,9	0,380± 0,10	741,4± 11,4*	583,7±1 1,0*	0,340± 0,02

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	Усі пацієнти (n = 88)	153,9± 3,0	0,390± 0,01	157,7± 2,9	0,380± 0,10	741,4± 11,4*	583,7± 11,0*	0,340± 0,02
4	Чоловіки (n = 52)	155,0± 3,4	0,360± 0,01	159,9± 3,50	0,360± 0,10	728,1± 14,5	568,2± 13,8	0,360± 0,02
5	Жінки (n = 36)	152,4± 5,4	0,420± 0,02&	154,4± 5,11	0,410± 0,02*&	760,6± 18,4	606,1± 17,5	0,320± 0,03

Примітки: t – лаг-період згортання плазми в секундах;

N – максимальна мутність згустку (о.о. – оптичні одиниці поглинання світла при 405 нм); L – час напівруйнування згустку;

T – час існування згустку (L-t);

N₀ – початкова мутність плазми;

* – позначено вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

& – позначено вірогідні відмінності між чоловіками та жінками.

Відмічалась також тенденція до збільшення згортаючого потенціалу (ЗП) у загальній групі та у жінок, у порівнянні із контролем. При цьому, загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) у жінок достовірно переважав такий у чоловіків ($p < 0,01$). Зміни ж фібринолітичного потенціалу (ФП) характеризувались достовірним подовженням часу фібринолізу у загальній групі ($p < 0,01$) та тенденцією до його подовження як у чоловіків, так і у жінок. Виявлені деякі особливості параметрів згортання у жінок можуть бути пов'язані із більшою величиною згустку і дещо відмінною структурою сформованої фібринової сітки (табл. 4.2).

Попередньо з'ясовано, що концентрації фібриногену у чоловіків і жінок не відрізняються, а наявні відмінності у складових та параметрах

гемостатичного потенціалу можна пояснити більшим включенням до структури фібрил у жінок додаткових білків, а саме: фібронектину, плазміногену, t-Ра, α 2-антиплазміну [136, 137]. У цьому процесі, також, можливо, задіяний фактор згортання XIIIa, який, як відомо, ковалентно прошиває молекули розчинного фібрину по γ -ланцюгах [137, 138]. У процесі апаратного гемодіалізу відбувається постійна травматизація елементів крові, що активізує запальний процес [138, 139] та систему згортання крові завдяки появі у ній мікровезикул, що містять тканинний фактор – ініціатор запуску зовнішнього шляху згортання крові [140, 141]. Основним молекулярним маркером її активації і продуктом є розчинний фібрин [142], який перебуває у плазмі крові у вигляді коротких олігомерів, які не здатні стимулювати активацію плазміногену t-Ра [143], тому вважається, що D-фрагменти фібрину утворюються в капілярах, де швидкість крові зменшується на два-три порядки. Останнє сприяє асоціації олігомерів фібрину у мікрозгустки, на поверхні яких формується комплекс плазміноген – t-Ра з утворенням плазміну, що руйнує мікрозгустки із вивільненням Д-димеру [144, 145].

Таблиця 4.2

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові зі статтю та віком хворих з ХХН VД стадії

№ з/п	Групи хворих	Параметри гемостазу		
		ЗП о.о./с.	ЗГП о.о./с.	ФП о.о./с.
1	2	3	4	5
1	Контроль (n = 23)	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Усі пацієнти (n = 88)	304,3±14,7	206,3±9,38	97,4± 6,18&
3	Чоловіки (n = 52)	281,6±18,1	186,5±10,7	93,7± 8,40
4	Жінки (n = 36)	337,1±24,0	243,3±15,9*	102,8±9,00

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
Зв'язок з віком хворих				
5	Молодий (n = 8)	286,0±52,8	193,0±32,7	93,1±21,1
6	Середній (n = 26)	305,4±25,7	194,7±15,2	103,2±11,5
7	Зрілий (n = 40)	301,0±21,2	210,7±13,8	93,6±8,9
8	Похилий (n = 14)	322,3±44,4	222,1±29,0	100,2±17,7

Примітки:

ЗП – згортаючий потенціал; ЗГП – загально-гемостатичний потенціал;

ФП – фібринолітичний потенціал; о.о./с – оптичні одиниці за секунду;

* – позначені вірогідні відмінності між чоловіками та жінками;

& – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

У зв'язку із цим Д-димер і є маркером активації як системи згортання, так і системи фібринолізу у гуморальній складовій системи гемостазу, а відношення концентрацій розчинного фібрину та Д-димеру розглядається як важливий показник загрози тромбоутворення [92, 99]. Дані таблиці 4.2 свідчать також, що вік хворих може впливати на деякі параметри гемостазу. Так, у молодому віці характеристика показників достовірно не відрізнялася від контрольних, тоді як у пацієнтів похилого віку спостерігалась тенденція до зростання ЗП та загального гемостатичного потенціалу плазми крові і прослідковувалась тенденція до подовження часу фібринолізу.

У попередньому розділі було показано, що наявність та ступінь анемії, а також артеріальної гіпертензії, може впливати на стан коагуляції плазми крові у даної категорії хворих. У таблиці 4.3 приведені дані параметрів гемостазу у

хворих із різним ступенем анемії та при наявності або відсутності артеріальної гіпертензії.

Отримані дані свідчать, що ступінь анемії достовірно не впливав на параметри гемостазу як у порівнянні із контролем, так і у порівнянні із хворими, у яких анемічний синдром був менш виражений. При цьому, спостерігається незначне зниження згортаючого і гемостатичного потенціалів та тенденція до нормалізації фібринолітичного потенціалу у хворих із рівнем Нв < 70 г/л. Такий стан у даної групи хворих можна розцінювати, як потенційно небезпечний щодо кровотеч. Натомість, наявність чи відсутність артеріальної гіпертензії не викликала помітних достовірних змін гемостазу, у порівнянні із загальною групою хворих.

Вплив залишкової функції нирок та терміну перебування на гемодіалізі на формування можливих порушень гемостатичного потенціалу оцінено у наступній частині дослідження.

Таблиця 4.3

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії зі ступенем анемії та артеріальною гіпертензією

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	2	3	4	5	6
1	Контроль	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Нв > 110 г/л	9	316,5±38,9	221,0±25,0	95,5±15,8
3	Нв 110-90 г/л	28	315,6±28,4	210,6±19,4	97,5± 12,4
4	Нв 90-70 г/л	34	322,5±26,8	212,0±15,6	108.5±10,7

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6
5	Нв < 70 г/л	17	242,8±14,0	180,4±14,2	76,3 ±8,4
Зв'язок з АГ					
6	АГ відсутня	24	323,4±31,2	214,4±18,0	105,6±14,0
7	АГ наявна	64	297,2±16,6	203,4±14,0	94,4±6,7
	Р		-	-	-

Примітки: Скорочення Нв – гемоглобін, АГ – артеріальна гіпертензія, інші скорочення аналогічні табл. 4.2.

Так встановлено (табл. 4.4), що показники згортаючого потенціалу у хворих зі збереженою ЗФН є нижчими, ніж у групі хворих за відсутньої ЗФН ($p > 0,05$). При цьому фібринолітичний потенціал при збереженій ЗФН наближається до значень контрольної групи та достовірно нижчий, ніж у групі із відсутньою ЗФН, що може вказувати на значне покращення процесів фібринолізу у групі хворих зі збереженою ЗФН. Необхідно зазначити, що спостерігається також вірогідна негативна кореляційна залежність ($r = - 0,25$) ($p < 0,05$) між ФП та ЗФН. Останнє свідчить, що відсутність залишкової функції нирок призводить до подовження часу фібринолізу.

Оцінка зв'язків гемостатичного потенціалу із терміном перебування хворих на діалізі (діалізний стаж) свідчить, що у всіх хворих зі стажем гемодіалізу меншим за 15 років спостерігався співставний рівень параметрів гемостазу із загальною групою. Натомість, у групі хворих, які перебувають на гемодіалізі більше 5 років, відмічалась тенденція до зростання показників ФП, яка у групі зі стажем гемодіалізу від 6 до 10 років була достовірною, що вказує на процеси виснаження та дисбалансу коагуляційної та фібринолітичної складових гемостазу (табл. 4.4). При цьому визначалась вірогідна пряма помірною кореляція між діалізним стажем хворих та ФП ($r = 0,36$).

Таблиця 4.4

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VD стадії залежно від збереженої ЗФН та терміну перебування на гемодіалізі

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗПП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна група	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Загальна група	88	304,3±14,7	206,3±9,4	97,4±6,8&
3	Зі збереженою ЗФН	16	258,8±33,4	185,3±23,9	73,6±10,7
4	За відсутньої ЗФН	72	314,4±16,2	211,1±10,2	102,7±7,0&
Коефіцієнт кореляції			- 0,15	- 0,11	- 0,25**
Зв'язок з терміном перебуванням на гемодіалізі					
5	До 5 років	32	281,0±26,7	194,4±17,7	78,5±6,6
6	Від 6 до 10 років	34	327,6±22,4	219,1±13,9	102,6±9,4*
7	Від 11 до 15 років	16	316,4±37,2	216,6±21,8	108,0±17,2
8	Більше 15 років	6	264,4±13,9	172,7±19,3	140,9±42,5
Коефіцієнт кореляції			0,03	0,01	0,36*

Примітки:

ЗФН – залишкова функція нирок;

& – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

* – позначені вірогідні коефіцієнти кореляції та достовірність стосовно хворих з найменшим стажем перебування на гемодіалізі.

** в – позначені вірогідні коефіцієнти кореляції та достовірність стосовно хворих з відсутньою ЗФН.

Таким чином, клінічна характеристика та перебіг захворювання є одним із чинників у даної категорії хворих, що впливає на стан ланки згортання та фібринолізу.

4.2 Зв'язок згортаючого, загальногемостатичного та фібринолітичного потенціалів хворих з ХХН ВД стадії із маркерами системи прота антикоагуляції

Наявні літературні дані свідчать, що між параметрами гемостатичного потенціалу, визначеного за методом М. Blomback [51, 52, 54], які демонструють здатність системи гемостазу плазми крові в умовах *in vitro* формувати і руйнувати фібринний згусток і молекулярними маркерами системи гемостазу у плазмі крові *in vivo*, що характеризують стан системи гемостазу на момент забору крові у хворих, не спостерігається сильних кореляційних зв'язків [49]. Тому у даному розділі представлені результати аналізу величин параметрів гемостатичного потенціалу і концентрацій маркерів системи гемостазу та результати парного кореляційного аналізу величин цих параметрів у попередньо визначених групах, в залежності від концентрації у плазмі крові розчинного фібрину (відображення ступеню активації гуморальної системи гемостазу), фібриногену, Д-димеру, протеїну С та ФНФП, що може дозволити виявити приховані між ними зв'язки.

Високий рівень фібриногену, який є основним білком системи згортання крові, у даної категорії хворих достовірно впливає на досліджувані параметри гемостазу (табл. 4.5). Так у групі хворих із рівнем Фг вищим за 3,5 мг/мл, при значній дисперсії отриманих результатів, спостерігалась тенденція до зростання згортаючого та фібринолітичного потенціалу, у порівнянні із групою, у якій Фг знаходився у межах норми. При цьому загально-гемостатичний потенціал демонстрував достовірне зростання, сприяючи подовженню фібринолізу, що свідчить про вплив високих концентрацій Фг на параметри гемостазу.

Неможливо недооцінювати роль природного антикоагулянту рС на параметри гемостазу. Як уже відомо, у досліджуваних хворих у 56,8 % випадків рівень рС знижений більше ніж на 15 % від належного рівня.

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих
з ХХН VD стадії із рівнем фібриногену

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Загальна	88	304,3±14,7	206,3±9,4	97,4±6,18 ^{&}
3	ФГ < 2,6 мг/мл	6	228,2±51,2	140,6±39,6	87,5±30,9
4	ФГ > 2,6-3,5 мг/мл	25	268,5±25,4	181,5±15,0	99,2±14,3
5	ФГ > 3,5 мг/мл	57	328,0±18,5	224,4±11,6 [*]	97,7±6,6 ^{&}
6	Коефіцієнт кореляції		0,39 [#]	0,44 [#]	0,29 [#]

Примітки:

& – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб з найнижчим рівнем ФГ;

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції з найнижчим рівнем ФГ.

При порівнянні параметрів гемостазу у групах хворих із нормальним та пониженим рівнем рС з'ясувалось, що при нормальних концентраціях рС спостерігалась тенденція до зниження ЗП, ЗГП та відносній нормалізації ФП (табл. 4.6), тоді як на тлі низьких концентрацій рС параметри ЗП і ФП достовірно зростали ($p < 0,01$). Необхідно також зазначити, що між найнижчими показниками рС та параметрами гемостазу відмічається вірогідний негативний зв'язок ($r = - 0,22 \div - 0,28$) ($p < 0,05$). Тобто можливо думати, що процеси коагуляції та фібринолізу *in vitro* залежні від рівня природного антикоагулянту рС у плазмі крові.

Відомо, що Д-димер є маркером активації як системи згортання, так і системи фібринолізу у гуморальній складовій системи гемостазу, а рівень його концентрацій розглядається як важливий показник загрози тромбоутворення [92, 99].

Таблиця 4.6

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих
з ХХН VD стадії із рівнем протеїну С

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Загальна	88	304,3±14,7	206,3±9,4	97,4±6,18&
3	pC > 85 %	38	266,3±18,2	188,0±11,7	81,7±8,10
4	pC < 85 %	50	334,9±20,8*	220,9±13,5	110,6±8,6*
5	Коефіцієнт кореляції		- 0,26 [#]	- 0,22 [#]	- 0,28 [#]

Примітки:

& – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб з найнижчим рівнем pC;

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції стосовно осіб з найнижчим рівнем pC.

При цьому, у досліджуваних зразках плазми крові хворих наявність Д-димерів не виключена, тому їх можливий вплив, залежно від концентрації, на параметри гемостазу даної категорії хворих потребує вивчення.

Таблиця 4.7

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VD
стадії за рівнем Д-димеру

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Загальна	88	304,3±14,7	206,3±9,38	97,4±6,18&
3	Д-димер < 105 нг/мл	71	300,1±16,5	202,3±10,0	95,5±6,90&
4	Д-димер > 105 нг/мл	17	322,0±32,8	222,7±24,9	105,3±14,2&
5	Коефіцієнт кореляції		0,10	0,11	0,07

Примітки: Знаком & позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

Як свідчать дані таблиці 4.7, при рівні Д-димеру вищим за 105 нг/мл прослідковувалась тенденція до посилення ЗП, ЗГП та подовження часу фібринолізу, що проявлялось у збільшенні ФП. Разом із тим, не спостерігалось достовірних кореляційних зв'язків між Д-димером та параметрами гемостазу.

У зв'язку з тим, що рівень розчинного фібрину у пацієнтів суттєво різнився, у попередньому розділі хворі були розподілені на три групи, залежно від його концентрації, яка, на нашу думку, відповідає рівню активації системи згортання (табл. 4.8).

Отримані результати свідчать, що концентрація рФ суттєво впливає на параметри гемостатичного потенціалу плазми крові хворих, так при рівні рФ, що перевищує 3,0 мкг/мл, спостерігалось достовірне зростання ЗП, ЗГП та ФП, яке продовжувало ще більше зростати у категорії пацієнтів із концентрацією вищою за 3,9 мкг/мл. Необхідно зазначити, що стосовно осіб із найнижчим рівнем рФ спостерігається вірогідна кореляція із ЗП ($r = 0,20$) та ФП ($r = 0,23$) ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії із рівнем розчинного фібрину

№ з/п	Групи хворих	Параметри гемостазу		
		ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	2	3	4	5
1	Контроль (n = 23)	271,9± 19,6	199,5± 16,6	72,3± 5,77
2	Загальна (n = 88)	304,3± 14,7	206,3± 9,4	97,4± 6,18&
3	Хворі з рФ < 3,0 мкг/мл (n = 28)	243,8± 16,1	169,1± 11,3	74,7± 5,9
4	Хворі з рФ > 3,0-3,9 мкг/мл (n = 37)	323,8± 24,1*	225,8± 14,7*	102,6± 10,9*

Продовження табл. 4.8

1	2	3	4	5
5	Хворі з рФ > 3,9 мкг/мл (n = 23)	346,7±32,2*	220,9±21,7*	116,8±12,7*
6	Коефіцієнт кореляції	0,20 [#]	0,14	0,23 [#]

Примітки:

& – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб з найнижчим рівнем рФ;

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції стосовно хворих з найнижчим рівнем рФ.

Як свідчать результати дослідження, залежно від зростання концентрації розчинного фібрину як у жінок, так і у чоловіків спостерігається достовірне збільшення всіх складових ЗП, яке проявляється яскравіше у жінок, що може вказувати на більшу масу згустку та інший якісний склад фібрил, про що доводять приведені криві згортання плазми крові (рис. 4.4, рис. 4.5, рис. 4.6).

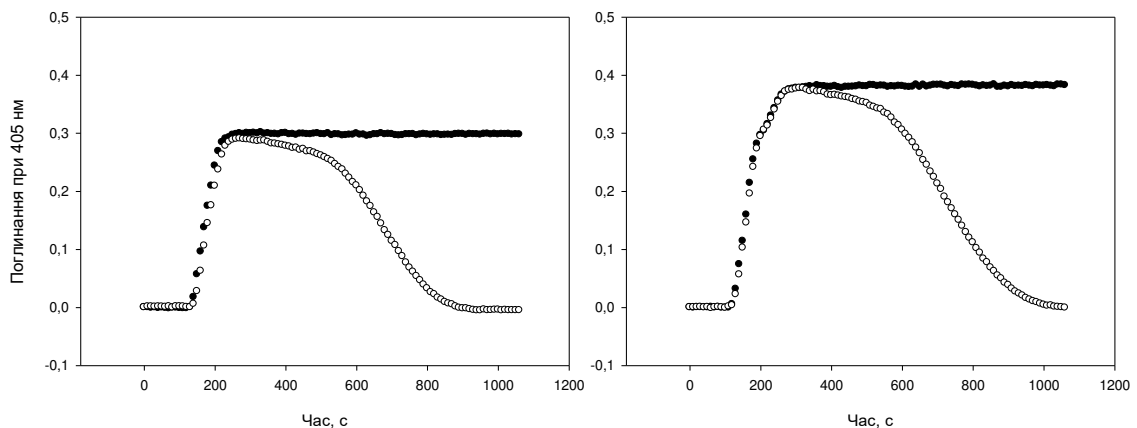


Рис. 4.4 Криві згортання плазми крові чоловіків (зліва) та жінок (справа) з рівнем рФ до 3 мкг/мл, активованої АЧТЧ-реагентом, за відсутності та присутності t-Ра.

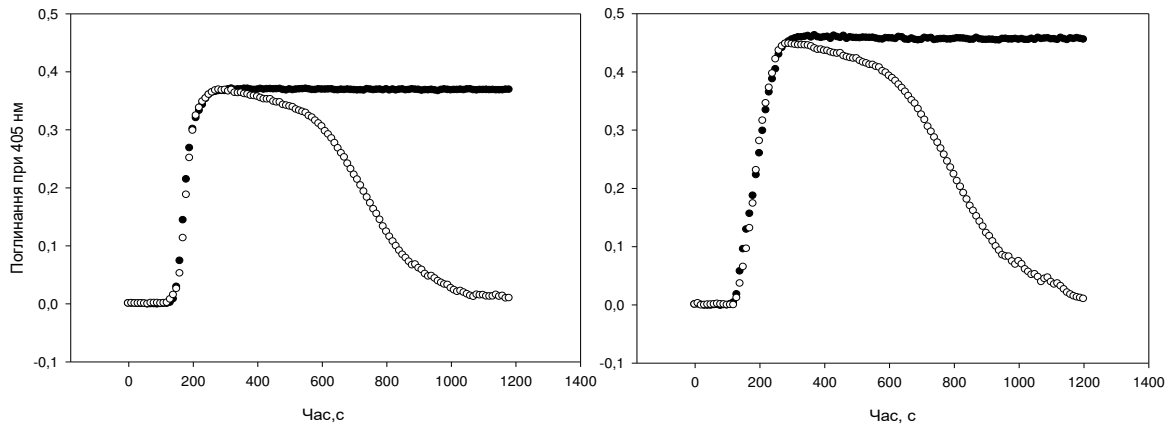


Рис 4.5 Криві згортання плазми крові чоловіків (зліва) та жінок (справа) з рівнем рФ від 3,0 до 3,9 мкг/мл, активованої АЧТЧ-реагентом, за відсутності та присутності t-Ра.

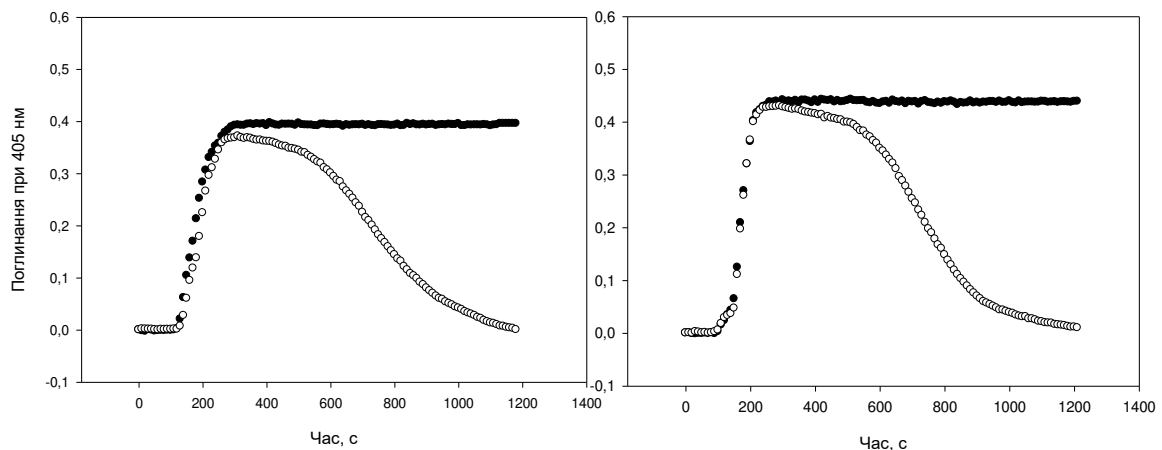


Рис.4.6 Криві згортання плазми крові чоловіків (зліва) та жінок (справа) з рівнем рФ > 3,9 мкг/мл, активованої АЧТЧ-реагентом, за відсутності та присутності t-Ра.

Необхідно зазначити, що підвищення концентрації розчинного фібрину у плазмі крові хворих, яке супроводжує активацію системи згортання та пов'язаних із нею систем фібринолізу і антикоагуляції, характеризується, також, змінами величин параметрів у ланці гемостатичного потенціалу, як і у системі молекулярних маркерів гемостазу. У цілому, зазначені зміни направлені на підвищення здатності системи гемостазу хворих формувати у плазмі крові більший за розміром і стабільністю фібриновий згусток. Запровадження більш тонкої диференціації хворих за ступенем активації системи згортання плазми крові дозволяє у результаті отримати більше інформації для оцінки стану

системи гемостазу і прогнозування вектору можливих змін. Отримані дані свідчать також, що параметри стану системи гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, визначені шляхом оцінки величин згортаючого потенціалу *in vitro* і концентрацій молекулярних маркерів, характерних для стану *in vivo*, у жінок більші за величиною ніж у чоловіків і вказують на більшу активність та рухливість системи гемостазу у жінок.

Раніше було показано, що ФНФП можуть впливати на молекулярні маркери гемостазу, тому їх вплив на параметри гемостазу *in vitro* викликає неабияку зацікавленість. Оцінка параметрів гемостатичного потенціалу, залежно від рівня ФНФП (табл. 4.9), не виявила суттєвих змін параметрів ЗП як у групі хворих із рівнем накопичення ФНФП > 110 %, так і ФНФП < 110 %. При цьому, у обох групах спостерігалось достовірне підвищення ФП, відносно контрольної групи, що можливо пов'язати із активацією частки протромбіну і, як результат, утворенням більшої кількості тромбіну у плазмі крові. Разом із тим, не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між параметрами гемостазу та ФНФП, що ще раз підкреслює неоднозначні та досить ранні зміни цього показника у процесі коагуляції.

Таблиця 4.9

Зв'язок гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії
із рівнем ФНФП

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	2	3	4	5	6
1	Контрольна група	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Загальна група	88	304,3±14,7	206,3±9,4	97,4±6,18*
3	З рівнем ФНФП > 110 %	40	299,8±17,2	208,7±11,6	91,2±6,50*

1	2	3	4	5	6
4	З рівнем ФНФП < 110 %	48	308,0±16,9	204,3±14,4	102,6±9,90*
5	Коефіцієнт кореляції		0,01	0,01	- 0,05

Примітки: Знаком * позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

Таким чином, отримані результати дослідження переконують, що у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються методом програмного гемодіалізу, має місце порушення параметрів гемостазу, яке полягає в активації процесів згортання та погіршенні фібринолітичної складової. Так вірогідне зростання ФП на 34,7 % спостерігалось у загальній групі, що свідчить про подовження процесів фібринолізу. Встановлено також, що стан ЗП, ЗПП та ФП у жінок є від 19,9 до 25,8 % вищим, ніж у чоловіків. Зазначені параметри гемостазу достовірно зростали (від 21 до 39%) в умовах відсутньої ЗФН та подовженні тривалості захворювання. Доведено також, що між параметрами гемостазу (ЗП, ЗПП, ФП) та молекулярними маркерами встановлюються вірогідні асоціативні взаємозв'язки, де найвищими вони виявлені із концентраціями Фг ($r = 0,39 \div 0,44$), помірні – із рФ ($r = 0,20 \div 0,23$) та помірні негативні із рС ($r = - 0,22 \div - 0,28$), при відсутності зв'язків із Д-димером і ФНФП. При цьому зростання концентрацій Фг та рФ призводило до достовірного підвищення коагуляційного потенціалу плазми крові, як і наявність дефіциту рС. Останнє може свідчити про адаптаційні порушення у системі гемостатичного потенціалу. Відсутність же асоціативних взаємозв'язків із Д-д свідчить про те, що рівень Д-димеру регулюється кількістю мікрозгустків мікроциркуляторного русла, котрі є стимуляторами утворення плазміну, а фактори, що впливають на їх формування, не пов'язані напряду із досліджуваними системами. Очевидним є те, що системи коагуляції і фібринолізу активуються при зростанні концентрації розчинного фібрину вище 30 %, який, як відомо, є транспортером тромбіну у кров'яному руслі [147, 148], що дозволяє останньому дисоціювати у

системі мікроциркуляції (за допомогою іонів натрію) та зв'язуватись з інтегральним мембранним білком – тромбомодуліном, активуючи протеїн С [149]. З іншого боку, при високій концентрації рФ, зростає ймовірність утворення мікрозгустків, які стимулюють активацію системи фібринолізу та ініціюють своє розчинення під дією плазміну з утворенням Д-димерних фрагментів, як це зображено на рис. 4.7.

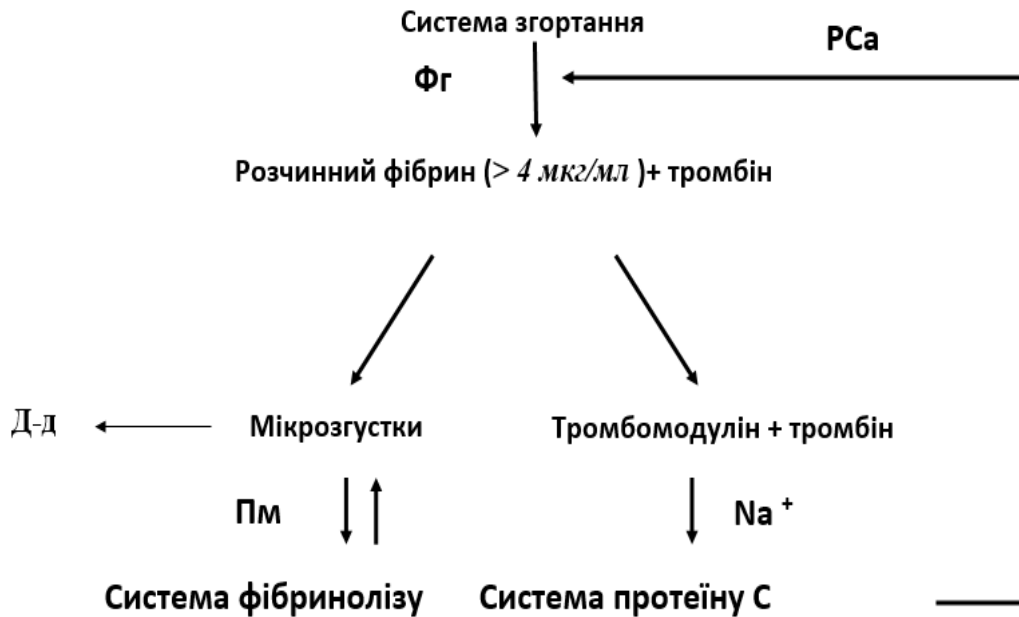


Рис. 4.7 Схема взаємозв'язків молекулярних маркерів складових гуморальної системи гемостазу плазми крові хворих з ХХН VД ст. при концентрації розчинного фібрину > 4,0 мкг/мл (за В. G. Storozhuk with co-authors. Ukr Biochem j. 2018;90 (5): 60-70)

Примітки: Фг – фібриноген; Д-д – Д-димер; Пм – плазмін; рСа – протеїн С активований.

4.3 Визначення можливостей використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії

Відомо, що ризик виникнення тромботичних ускладнень у хворих з ХХН різко зростає у зв'язку із порушенням функціональних можливостей

ушкоджених нирок підтримувати систему гомеостазу загалом і гемостазу зокрема [83, 84, 85, 150, 151]. Гломерулонефрит посідає перше місце, як причина виникнення ХХН. Висока летальність при цій патології свідчить про неналежну ефективність превентивної терапії, не в останню чергу, внаслідок недостатнього обґрунтування механізмів розвитку коагулопатій та через відсутність єдиної точки зору на характер порушень гемокоагуляції і, зокрема, локального гемостазу. Існуючі на сьогодні у лікарнях лабораторні критерії, на основі яких можливо було б прогнозувати тромботичні ускладнення, не завжди є надійними. У зв'язку із цим комплексні дослідження можливих причин порушення процесу коагуляції і функціонування прокоагулянтних факторів дозволить поліпшити показники гемостазу та у цілому підвищити ефективність замісної терапії нирок. З метою прогнозування тромботичних ускладнень у клінічних умовах використовують різні біохімічні маркери. Одними із найперспективніших маркерів є одночасне визначення у плазмі крові розчинного фібрину та Д-димеру [22]. Однак і даний метод не позбавлений недоліків, оскільки Д-димер не завжди є специфічним і може характеризувати не стільки процес тромбоутворення, скільки опосередковано вказувати на розщеплення фібрину і бути показником стану фібринолітичної ланки гемостазу. До того ж залишаються невідомими еквівалентні співвідношення розчинного фібрину та Д-димеру, при порушенні яких можуть відбуватись тромботичні ускладнення. У літературі також представлені дані використання фібринолітичної складової у загальному гемостатичному потенціалі шляхом аналізу кривої залежності величини поглинання світла згустком від часу [48, 52, 54]. У даному випадку є невідомим, з яким компонентом коагуляційної ланки пов'язані зміни фібринолітичного потенціалу. Очевидно, що для клініки необхідний спосіб прогнозування можливих тромботичних ускладнень, який би дозволяв визначати еквівалентні співвідношення у системі згортання та фібринолізу у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом. Для вирішення цієї проблеми запропоновано при одночасному визначенні вмісту розчинного фібрину як маркеру тромбозу та концентрації Д-димеру як маркеру фібринолізу

досліджувати також фібринолітичний потенціал у здорових донорів та пацієнтів і за їхніми співвідношеннями вираховувати фібринолітичний коефіцієнт. Визначення співвідношень між складовими згортання та фібринолізу проводиться за наступною формулою:

$$\text{ФК} = \text{рФк}/\text{Д-дк} : \text{рФп}/\text{Д-дп} : \text{ФПк}/\text{ФПп}^*,$$

де ФК – фібринолітичний коефіцієнт;

рФк – розчинний фібрин контроль (мкг\мл);

рФп – розчинний фібрин пацієнта (мкг\мл);

ФПк – фібринолітичний потенціал контроль (о.о./с.);

Д-дк – Д-димер контроль (нг\мл);

Д-дп – Д-димер пацієнта (нг\мл);

ФПп – Фібринолітичний потенціал пацієнта (о.о./с.);

*ФПк/ФПп, - Індекс фібринолітичного потенціалу (Патент на винахід № 122516).

Отриманий у результаті підрахунків коефіцієнт за значенням близький до «1» характеризує нормальні співвідношення у системі гемостазу; нижчий за «1» – характеризує переважання фібринолізу, а вищий за «1» характеризує схильність до тромбогенезу.

Приклад 1. Хвора Г., 53 роки. Діагноз: ХХН VD ст., хронічний гломерулонефрит. Анурія. На програмному гемодіалізі 2 роки. Вміст розчинного фібрину пацієнтки (рФп) – 5,3 мкг/мл, Д-димер пацієнтки (Д-дп) – 211 нг/мл, фібринолітичний потенціал пацієнтки (ФПп) – 202,8 о.о./с., фібринолітичний потенціал в контролі (ФПк) – 72,3 о.о./с., розчинний фібрин в контролі (рФк) – 2,6 мкг/мл, Д-димер в контролі (Д-дк) – 70,0 нг/мл.

$$\text{ФК} = 2,6/70 : 5,3/211 : 72,3/202,8$$

$$\text{ФК} = 0,037 : 0,026 : 0,21 = 6,78^*$$

Розрахунковий (еквівалентний при даному рівні розчинного фібрину)
Д-димер = 211 x 6,78 = 1429,0 нг/мл.

Результат: *Тромбоз венозного доступу у цієї хворої упродовж першого місяця спостереження.

Приклад 2. Хворий С., 32 роки. Діагноз: ХХН VД ст., хронічний гломерулонефрит. Олігурія. На програмному гемодіалізі 1 рік. Вміст розчинного фібрину пацієнта (рФп) – 1,9 мкг/мл, Д-димер пацієнта (Д-дп) – 57 нг/мл, фібринолітичний потенціал пацієнта (ФПп) – 22,5 о.о./с. фібринолітичний потенціал в контролі (ФПк) – 72,3 о.о./с., розчинний фібрин в контролі (рФк) – 2,6 мкг/мл, Д-димер в контролі (Д-дк) – 70 нг/мл.

$$ФК = 2,6/70 : 1,9/57 : 72,3/22,5 = 0,35^*$$

Розрахунковий (еквівалентний) Д-димер = $57 \times 0,35 = 19,8$ нг/мл.

Результат: *Масивна носова кровотеча упродовж першого тижня спостереження.

Приклад 3. Хвора В., 61 рік. Діагноз: ХХН VД ст., хронічний гломерулонефрит. Анурія. Вміст розчинного фібрину пацієнтки (рФп) – 3,6 мкг/мл, Д-димер пацієнтки (Д-дп) – 65 нг/мл, фібринолітичний потенціал пацієнтки (ФПп) – 96,2 о.о./с. фібринолітичний потенціал в контролі (ФПк) – 72,3 о.о./с., розчинний фібрин в контролі (рФк) – 2,6 мкг/мл, Д-димер в контролі (Д-дк) – 70 нг/мл.

$$ФК = 2,6/70 : 3,6/65 : 72,3/96,2 = 0,89^*$$

Розрахунковий (еквівалентний) Д-димер = $65 \times 0,89 = 57,9$ нг/мл.

Результат: * Без ускладнень упродовж 12 місяців спостереження.

Результати проведених досліджень на клінічних прикладах доводять, що запропонований коефіцієнт фібринолізу дозволяє у простий спосіб визначати еквівалентні співвідношення між розчинним фібрином та Д-димером і з урахуванням фібринолітичного потенціалу прогнозувати тромботичні ускладнення у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом [36, 152].

Також необхідно зазначити, що параметри фібринолітичного потенціалу, отримані *in vitro* у поєднанні із молекулярними маркерами гемостазу, а саме із

pФ і Д-д, складають досить інформативну компоненту коагуляційної ланки гемостазу у досліджуваних хворих.

Резюме. Наведені у даному розділі матеріали досліджень свідчать, що параметри гемостатичного потенціалу тісно пов'язані із молекулярними маркерами гемостазу (розчинним фібрином, протеїном С та фібриногеном). Показано також, що значення більшості параметрів у жінок відрізняються від таких у чоловіків, при цьому вони демонструють більш адекватні реакції, що має своє підтвердження і в літературних джерелах [53, 127]. Розподіл хворих на групи залежно від концентрацій розчинного фібрину та статі дозволив виявити більш тонкі взаємозв'язки у системі гемостазу та запропонувати новий спосіб прогнозування порушень у про- та антикоагулянтній її ланці [53]. У цілому ж отримано підтвердження про значні порушення гемостазу у хворих з ХХН VД ст., які супроводжуються значною активацією системи згортання (рівень згортаючого та загальногемостатичного потенціалу) і помітною депресією фібринолітичної ланки гемостазу (рівень фібринолітичного потенціалу), що є ознакою постійної загрози ятрогенних тромбофілій. Проведені дослідження виявили також позитивний вплив на показники гемостазу збереженої ЗФН, належного рівня pС та негативний – високої концентрації Фг і терміну перебування на діалізі більше 15 років. Розчинний фібрин, як високомолекулярний продукт, що утворюється під дією тромбіну, концентрація якого є свідченням порушення динамічної рівноваги у функціонуванні систем згортання та фібринолізу, є досить ефективним маркером контролю гемостазу як *in vivo*, так і *in vitro* за умови комплексного та динамічного його визначення із іншими похідними розщеплення фібрину/фібриногену. Літературні дані вказують на системні порушення функціональної здатності нирок, значущість деяких молекулярних маркерів (pФ, Д-д, Фг) та параметрів (ЗП, ЗГП, ФП) гемостазу у розвитку тромбофілій у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, а також на негативний вплив стажу гемодіалізу та відсутньої ЗФН на коагуляційну ланку гемостазу [4, 84], що є підтвердженням отриманих результатів досліджень. Запропонований нами коефіцієнт

фібринолізу дозволяє визначати еквівалентні співвідношення між молекулярними маркерами - розчинним фібрином та Д-димером і, з урахуванням фібринолітичного потенціалу, прогнозувати тромботичні ускладнення у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом [53, 152].

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук О.Б. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику/О.Б. Сторожук, І.Б. Селезньова, Л.О. Сторожук, Б.Г. Сторожук, Т.В. Довгалюк, О.А. Даниленко// Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;2(22):494-497.

- Сторожук О. Б. Взаємозв'язок між системами згортання, фібринолізу та антикоагуляції у хворих з ХХН VД стадії в залежності від рівня розчинного фібрину у плазмі крові та статі / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (7–8 листопада 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2019. – С. 210-213.

- Сторожук О. Б. Стан згортаючого та фібринолітичного потенціалів плазми крові у хворих з ХХН VД стадії, в залежності від залишкової функції нирок / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23 травня 2019 р., м. Харків). – Харків ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2019. – С. 50

- Сторожук ОБ, Шевчук СВ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Довгалюк ТВ, Сторожук БГ. Можливості використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії. Вісник ВНМУ.2019;4(23):677-680.

- Storozhuk O.B., Schevchuk S.V., Storozhuk L.O., Dovgaluk T.V., Storozhuk B.G. Features of haemostasis in patients with CKD VD stage and their relationship the with the course of the disease. Biomedical and Antropologi. 2019;36:22-26.
- Сторожук Н.В., Сторожук Б.Г., Макогоненко Є.М., Сторожук Л.О., Пирогова Л.В., Сторожук О.Б., Платонова Т.М., Луговської Е.В., винахідники; НДІ реабілітації інвалідів (навчально-науковий-лікувальний комплекс) Вінницького Національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, патентовласник. Спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові. Патент на винахід №122516. Бюл. №22;2020, лист.25.
- Патент на винахід № 122516, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01) Спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові / Сторожук Н. В., Сторожук Б. Г., Макогоненко Є. М., Сторожук Л. О., Пирогова Л. В., Сторожук О. Б., Платонова Т. М., Луговської Е. В., заявник та патентовласник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. - № а 2018 09400; заявл. 17.09.2018; опубл. 25.11.2020, Бюл. № 22.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХХН VД СТАДІЇ

Не викликає сумнівів, що показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії при деяких коморбідних станах потребують додаткового вивчення та детального аналізу, що надасть можливість прогнозувати такі важкі ускладнення як судинний тромбоз.

5.1 Стан показників гемостазу у хворих з ХХН VД стадії в умовах гострого запалення

Як було зазначено вище, процес хронічного запалення у хворих з ХХН VД стадії вивчений досить різнобічно [64, 153, 154]. Відомо, що хронічне запалення є причинним наслідком складних метаболічних та імунологічних порушень внаслідок уремії та декомпенсації багатьох захисних систем організму, які на пряму поєднані із процедурою гемодіалізу. Оскільки запалення і гемостаз є взаємопов'язаними процесами, а гемодіаліз ініціює запальну реакцію та активацію коагуляційного каскаду, то особливої уваги у патофізіологічних механізмах прогресування ХХН надається цитокінам та їх аномальній продукції і гіперсекреції [64, 86, 87]. При цьому, показники гострого запалення на тлі хронічного процесу та їхній вплив на гемостаз вивчені недостатньо, у той час, як процес гострого запалення може бути однією із перших ланок у патогенезі тромбофілій. СРБ – білок гострої фази, яка характеризується зміною проникності судин, модифікацією процесів метаболізму із залученням у процес імунної, ендокринної, нервової, серцево-судинної та інших систем. За літературними даними, підвищення рівня СРБ вище 10 мг/л у хворих, що перебувають на діалізі, призводить до зростання смертності у 3,5 рази за п'ять років спостереження та є прогностично небезпечним показником за відсутності його зниження після діалізу [88, 89, 90]. Оцінка швидкої фази запалення за кількісним визначенням СРБ у хворих ХХН

VD стадії засвідчила, що у 18,2 % пацієнтів цей показник значно перевищує контрольні та середні значення у загальній групі (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VD стадії з рівнем СРБ плазми крові

№ з/п	Групи хворих	Показники гемостазу			
		Фг мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	рФ мкг/мл
1	Контрольна група, n = 23	2,20±0,25	70,0±9,10	98,9±7,88	2,60±0,31
2	Усі хворі з ХХН VD ст., n = 88	4,16±0,12*	75,3±7,31	81,81±1,67*	3,72±0,19*
3	Хворі з рівнем СРБ < 12 у.о., n = 72	4,02±0,13*	73,2±7,71	81,3±1,87*	3,71±0,23*
4	Хворі з рівнем СРБ > 12 у.о., n = 16	4,76±0,34* ^{&}	84,9±20,71	84,1±3,64	3,73±0,17*
5	Коефіцієнт кореляції	0,22 [#]	0,14	- 0,003	- 0,001

Примітки:

СРБ – С-реактивний білок; Фг – фібриноген; Д-д – Д-димер; рС – протеїн С; рФ – розчинний фібрин.

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції стосовно хворих з рівнем СРБ > 12 у.о.

& - позначені вірогідні відмінності стосовно хворих з рівнем СРБ < 12 у.о.

Середній термін перебування на гемодіалізі у хворих із високим показниками СРБ не відрізнявся від усієї групи і становив $7,8 \pm 0,9$ роки. При порівнянні показників та параметрів гемостазу у групі із нормальними показниками СРБ із групою, у якій концентрації СРБ були вищими за 12 у.о. встановлено, що достовірного збільшення досліджуваних показників маркерів гемостазу не відбувається, за виключенням фібриногену, концентрація якого

зростала на 18,4 % ($4,76 \pm 0,34$ проти $4,02 \pm 0,13$ мг/мл) ($p < 0,05$). Також варто відмітити тенденцію до підвищення рівня Д-димеру ($84,9 \pm 20,71$ проти $73,2 \pm 7,71$ нг/мл) та протеїну С ($84,1 \pm 3,64$ проти $81,3 \pm 1,87$ %) ($p > 0,05$), що можна розцінювати як спробу активації системи фібринолізу та антикоагуляції у відповідь на збільшення концентрації фібриногену. Цікавим, на наш погляд, є те, що збільшення рівня фібриногену у плазмі крові відбувається на тлі і так високих його показників, які достовірно перевищують належні значення. Останнє може свідчити, що наявність гострого запалення ще більше активує один із важливих компонентів гіперкоагуляції – глікопротеїн фібриноген, який є єдиним білком гострої фази згорання, що під дією тромбіну перетворюється на фібрин. Ще одним поясненням збільшення рівня фібриногену може бути те, що він є також джерелом утворення фібринопептидів із протизапальною дією [90]. На тлі запального процесу спостерігались достовірні зміни і параметрів гемостазу (табл. 5.2), так згортаючий потенціал достовірно збільшувався на 56,6 %, порівняно із контролем, та на 40,0 %, порівняно із загальною групою, а загальногемостатичний – на 39,9 % та 35,3 % відповідно, що вказує на високу схильність плазми крові до згорання. Паралельно зі збільшенням згортаючого та загальногемостатичного потенціалів спостерігалось достовірно подовження часу фібринолізу, порівняно із контролем (на 70,1 %) та тенденція до його подовження, у порівнянні із загальною групою (на 26,3 %) і групою з рівнем СРБ меншою за 12 у.о. (на 34,1 %).

Таблиця 5.2

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові у хворих
з ХХН V Д стадії з рівнем СРБ плазми крові

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна група	23	$271,9 \pm 19,6$	$199,5 \pm 16,6$	$72,3 \pm 5,77$
2	Усі хворі з ХХН VД ст.	88	$304,3 \pm 14,7$	$206,3 \pm 9,38$	$97,4 \pm 6,18^*$

1	2	3	4	5	6
3	Хворі з рівнем СРБ < 12 у.о.	72	277,3±13,1	191,1±9,38	91,7±6,3*
4	Хворі з рівнем СРБ > 12 у.о.	16	425,9±45,2* ^{&}	279,2±25,9* ^{&}	123,0±18,1*
5	Коефіцієнт кореляції		0,48 [#]	0,43 [#]	0,27 [#]

Примітки: ЗП – згортаючий потенціал; ЗГП – загальногемостатичний потенціал; ФП – фібринолітичний потенціал;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції стосовно хворих з рівнем СРБ > 12 у.о.;

& – позначені вірогідні відмінності стосовно хворих з рівнем СРБ < 12 у.о.

Вказані зміни гемостазу підтверджують думку про відсутність адекватної фібринолітичної реакції у даної групи хворих на підвищення згортаючого потенціалу плазми крові у відповідь на запальний процес.

Аналіз кореляційних зв'язків у осіб із високим рівнем СРБ із маркерами та параметрами гемостазу (табл. 5.1; 5.2) виявив вірогідні зв'язки із Фг ($r = 0,22$), ЗП ($r = 0,48$), ЗГП ($r = 0,43$) та ФП ($r = 0,27$) ($p < 0,05 \div 0,02$), тоді як із рФ та протеїном С асоціативних зв'язків не прослідковувалось. Така динаміка кореляційних відношень досить логічно вписується у стан потенційної гіперкоагуляції на тлі пригнічення антикоагулянтної ланки та процесів фібринолізу. Відсутність кореляції СРБ з розчинним фібрином на цьому етапі коагуляційного процесу цілком зрозуміла, оскільки відбувається процес його полімеризації (утворення мікрозгустків в мікроциркуляторному руслі) [53]. Отже, наявність швидкої фази запалення у хворих з ХХН VД стадії досить суттєво впливає на показники системи гемостазу та ще більше посилює перевагу гіперкоагуляційних процесів, що має своє підтвердження і в літературних джерелах, які свідчать про погіршення прогнозу у хворих з

високим рівнем СРБ та зростання смертності у даної категорії хворих [88, 89, 90]. У клінічних умовах визначення показників СРБ та фібриногену є буденним, тому спостереження за їхньою динамікою можна використати як одну із допоміжних компонент оцінки гемостазу, з метою виділення груп ризику з розвитку тромбофілій.

5.2 Вплив вторинного гіперпаратиреозу та порушень фосфорно-кальцієвого обміну на показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії

Вторинний гіперпаратиреоз (ВГПТ) належить до трійки основних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії і за частотою виникнення сягає 80 % [65]. ВГПТ є реакцією на дефіцит активної форми вітаміну Д (кальцитріолу), що утворюється у проксимальних каналцях нефронів і зменшує активацію вітамін-Д чутливих рецепторів, розташованих на мембранах клітин парашитовидних залоз та індукує гіпокальціємію, за рахунок порушення всмоктування кальцію в кишківнику. Зменшення кількості та недостатня активація рецепторів, чутливих до вітаміну Д, разом із гіпокальціємією, стимулюють секрецію паратгормону [78, 79, 80]. Різке зниження функції нирок призводить до позитивного балансу в обміні фосфору та гіпокальціємії, які частково компенсуються підвищеним синтезом паратгормону [65, 81]. Відомо, що при рівні паратгормону вище 600 пг/мл ризик смерті збільшується у 2 рази за рахунок судинної кальцифікації, кальцинозу клапанів, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, гіпертензії [65, 80]. Формування артеріальної гіпертензії пов'язують із такими факторами як: активація ренин-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперкальціємія, додаткова продукція паратиреоїдного гіпертензивного фактору, збільшення секреції АКТГ та глюко-і мінералокортикоїдів, а також втратою чутливості гладких м'язів судин до власних вазодилітаторів [82]. Разом із тим, невідомо як впливають високі концентрації паратгормону на показники гемостазу у цієї категорії хворих.

У нашому дослідженні показники іонізованого кальцію, фосфору та рівень паратиреоїдного гормону визначались згідно протоколу планового обстеження

для даної категорії хворих, за призначенням лікаря-нефролога. Із загальної групи хворих, які лікуються гемодіалізом, зазначені обстеження були проведені 57 хворим із визначенням паратгормону (31 чоловік, 26 жінок) і 59 хворим з визначенням кальцію та фосфору (32 чоловіки, 27 жінок) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД стадії з рівнем паратгормону плазми крові

№ з/п	Групи хворих	Показники гемостазу			
		ФГ мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	рФ мкг/мл
1	Контрольна група, n = 23	2,20±0,25	70,0±9,10	98,9±7,88	2,60±0,31
2	Усі хворі з ХХН VД ст., n = 88	4,16±0,12*	75,3±7,31	81,81±1,67*	3,72±0,19*
3	Хворі з ПГ < 132 пг/мл, n = 14	3,49±0,23*	61,1±9,04	84,9±3,71	3,04±0,14*
4	Хворі з ПГ від 132 до 630 пг/мл, n = 29	4,60±0,22*&	71,9±8,90	79,4±3,32*	3,60±0,22*&
5	Хворі з ПГ > 630 пг/мл, n = 14	3,96±0,30*	71,2±10,9	79,1±4,48*	4,97±0,94*&
6	Коефіцієнт кореляції	- 0,03	0,16	- 0,06	0,51 [#]

Примітки: ПГ – паратгормон.

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

– позначені вірогідні коефіцієнти кореляції з паратгормоном з рівнем > 630 пг/мл;

& – позначені вірогідні відмінності стосовно хворих з рівнем ПГ < 132 пг/мл.

За рівнем концентрації паратгормону (ПГ), хворі розподілилися наступним чином: 24,6 % (n = 14) склали групу з нормальними показниками (до 132 пг/мл), у 50,9 % (n = 29) концентрація паратгормону відповідала значенням 132 ÷ 630 пг/мл, а показники інших хворих розташувались у діапазоні від

630 пг/мл (24,6 %) і вище (табл. 5.3). Показники паратгормону у загальній групі достовірно перевищували рівень граничних значень, при цьому необхідно зазначити високу дисперсність вмісту паратгормону у плазмі крові пацієнтів. За даними таблиці 5.3, залежно від рівня ПГ, достовірно змінюються і деякі показники системи гемостазу. Такі зміни стосуються підвищення рівня Фг та рФ, які відбуваються на тлі зниження рС. Такий феномен можна пояснити участю іонів кальцію у коагуляційному каскаді. Так відомо, що фібриноген має три центри зв'язування кальцію високої афінності та декілька слабкої [8], тому рівень іонізованого кальцію, який змінюється під дією високих концентрацій паратгормону, може впливати на певному відрізку часу на процес перетворення фібриногену під дією тромбіну у фібрин.

Враховуючи, що процес коагуляції закінчується утворенням фібринового тромбу, у якому полімеризація фібрину відбувається за участі іонів кальцію та XIIIа фактору згортання, логічно припустити, що в умовах гіпокальціємії цей процес сповільнюється і, як результат, концентрація розчинного фібрину впродовж більшого часу залишається високою, що жодним чином не зменшує ризику тромбоутворення. Також, необхідно зазначити, що підвищення концентрації розчинного фібрину у групі хворих із вмістом паратгормону вище 630 пг/мл не призводить до симетричного підвищення концентрації Д-димеру. При цьому, залишаються незмінно низькими рівні протеїну С, при тенденції до підвищення вмісту фібриногену у групі із рівнем паратгормону вищим за 630 пг/мл, порівняно із групою, у якій концентрація паратгормону не перевищувала 132 пг/мл. Високі рівні ПГ у даних хворих тісно асоціюються із концентрацією рФ ($r = 0,51$) ($p < 0,01$). Необхідно також зазначити, що у групі з рівнем паратгормону вищим за 630 пг/мл, спостерігається чітка тенденція щодо подовження часу фібринолізу *in vitro*, відносно групи хворих із концентрацією до 132 пг/мл (з $99,7 \pm 14,7$ о.о./с до $105,5 \pm 12,8$ о.о./с відповідно) ($r = 0,14$) (табл. 5.4).

Зважаючи, що рівні кальцію та фосфору у досліджуваних хворих мали значні коливання, а їх вплив на систему згортання крові загально відомий,

логічним було прослідкувати зміни показників та параметрів гемостазу, залежно від концентрації цих елементів у плазмі крові (табл. 5.5).

Таблиця 5.4

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії з рівнем паратгормону

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна група	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Усі хворі з ХХН VД ст.	88	304,3±14,7	206,3±9,38	97,4±6,18*
3	Хворі з ПГ < 132 пг/мл	14	305,1±30,2	217,9±19,4	99,7±14,7
4	Хворі з ПГ від 132 до 630 пг/мл	29	348,4±33,3	234,0±21,2	105,3±13,2*
5	Хворі з ПГ > 630 пг/мл	14	293,1±22,4	192,8±17,7	105,5±12,8*
6	Коефіцієнт кореляції		-0,03	-0,14	0,14

Примітки: ЗП – згортаючий потенціал; ЗГП – загальногемостатичний потенціал; ФП – фібринолітичний потенціал;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи.

У загальній групі хворих, не залежно від статі, середній рівень іонізованого кальцію відповідав показникам норми (1,16 ÷ 1,32 ммоль/л). Разом із тим, у 24 хворих (41,7 %) спостерігалось зниження концентрації кальцію нижче належних значень. Показники ж іонізованого фосфору у 41 хворого (69,5 %) були значно вищі від граничних рівнів (0,87 ÷ 1,45 ммоль/л) (табл. 5.5).

Як свідчать дані табл. 5.5, у хворих з підвищеною концентрацією фосфору спостерігалось достовірне зростання рівня фібриногену, що частково можна пов'язати із запальним процесом, який супроводжується гіперфосфоремією. Підвищення концентрації іонізованого фосфору, як і

поєднання його високих концентрацій з низьким рівнем іонізованого кальцію у плазмі крові, призводить також до достовірного зниження рС.

Таблиця 5.5

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу хворих з ХХН VД стадії з рівнем іонізованого кальцію та фосфору плазми крові

№ з/п	Групи хворих	Показники гемостазу			
		ФГ мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	рФ мкг/мл
1	Контрольна група, n = 23	2,20±0,25	70,0±9,10	98,9±7,88	2,60±0,31
2	Усі хворі з ХХН VД ст., n = 88	4,16±0,12*	75,3±7,31	81,81±1,67*	3,72±0,19*
3	Хворі з Ca ⁺⁺ >1,16 ммоль/л, n=35	4,37±0,21*	69,4±7,67	81,0±2,79*	3,84±0,39*
4	Хворі з Ca ⁺⁺ <1,16 ммоль/л, n= 24	3,90±0,20*	81,6±14,6	81,3±3,33*	3,79±0,29*
5	Хворі з P ⁺⁺ <1,45 ммоль/л, n= 18	3,71±0,30*	79,8±19,7	87,3±3,43*	3,66±0,38*
6	Хворі з P ⁺⁺ >1,45 ммоль/л, n= 41	4,39±0,17&	71,2±6,95	77,8±2,54&	3,92±0,34*
7	Ca ⁺⁺ < 1,16 / P ⁺⁺ > 1,45 ммоль/л, n = 15	4,46±0,23&	67,0±10,85	77,1±3,74&	3,59±0,25*
8	Коефіцієнт кореляції	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Примітки:

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

& – позначені вірогідні відмінності стосовно хворих з P < 1,45 ммоль/л;

n.s. – відсутність кореляції.

Визначення взаємозв'язків параметрів гемостатичного потенціалу з рівнями іонізованого Ca⁺⁺ та P⁺⁺ свідчать, що підвищення рівня P⁺⁺ та зниження концентрації Ca⁺⁺, як і їх поєднання, призводить до достовірного подовження

фази фібринолізу, а низький рівень Ca^{++} негативно асоціюється з подовженням фібринолітичного процесу ($r = -0,22$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії з рівнем іонізованого кальцію та фосфору

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Контрольна гркпа	23	271,9±19,6	199,5±16,6	72,3±5,77
2	Усі хворі з ХХН VД ст.	88	304,3±14,7	206,3±9,38	97,4±6,18*
3	Хворі з $\text{Ca}^{++} > 1,16$ ммоль/л	35	327,2±26,0	221,3±16,5	91,3±8,3
4	Хворі з $\text{Ca}^{++} < 1,16$ ммоль/л	24	322,7±26,4	219,6±17,7	122,3±14,0*
5	Коефіцієнт кореляції		0,02	-0,01	-0,22 [#]
6	Хворі з $\text{P}^{++} < 1,45$ ммоль/л	18	305,3±36,5	207,4±24,0	111,6±16,6
7	Хворі з $\text{P}^{++} > 1,45$ ммоль/л	41	336,6±21,9	228,1±14,1	101,9±8,8*
8	$\text{Ca}^{++} < 1,16 / \text{P}^{++} > 1,45$ ммоль/л	15	354,9±37,3	240,0±23,8	114,9±14,8*
9	Коефіцієнт кореляції		-0,01	-0,01	-0,01

Примітки:

*- позначені вірогідні відмінності стосовно осіб контрольної групи;

- позначені вірогідні коефіцієнти кореляції з $\text{Ca}^{++} < 1,16$ та $\text{P}^{++} > 1,45$ ммоль/л.

Отримані результати повністю відповідають даним літератури [78, 79], у яких вказується на значне підвищення рівня фосфору і паратгормону у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, що не залежить від статі та наявності у таких хворих асоціативних зв'язків між рівнем

паратгормону та фосфору [79]. Останнє можливо пов'язати з ретенцією фосфатів та зниженням афінності Ca^{++} до кальцій чутливих рецепторів паращитоподібних залоз [79].

Таким чином, у хворих з ХХН VД стадії відбуваються значні порушення у системі мінерального обміну, які призводять до гіперфосфоремії у 69,5 % хворих, гіпокальціємії у 41,7 % та вторинного гіпопаратиреозу у 75,4 %, що має вплив на показники гемостазу. Не виключено, що високі концентрації паратгормону (вище 630 пг/мл), у поєднанні із гіперфосфоремією, підвищеним рівнем фібриногену, подовженням фази фібринолізу та зниженням концентрації рС, можуть бути передвісниками тромбозів.

5.3 Інфікованість хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі, вірусами гепатиту В і С та їхній вплив на деякі показники гемостазу

Одними із частих випадкових коморбідних станів у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, є хронічні вірусні гепатити [57, 58, 93, 100, 101, 102]. Ця категорія хворих належить до групи високого ризику інфікування у зв'язку із виконанням потенційно небезпечних для зараження вірусом маніпуляцій (доступ до екстракорпорального кола, накладання артеріовенозного шунта або фістули, мікрооперації по тромбектомії з шунта, ін'єкції тощо). Супутня патологія у вигляді будь-якого гепатиту чи їхнього міксту значно ускладнює перебіг основного захворювання, посилюючи процеси інтоксикації та хронічного запалення [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99]. Як свідчать літературні дані, у хворих, які перебувають на гемодіалізі понад п'ять років, виявлення антитіл до гепатиту С становить більше 45 %, а до гепатиту В –16 %, і ці показники збільшуються пропорційно терміну перебування на такому лікуванні [58, 103]. Водночас, у літературі відсутні однозначні дані щодо впливу на показники гемостазу у хворих, які лікуються гемодіалізом, інфікованості вірусними гепатитами. Разом із тим, доведено, що білково-

синтетична функція печінки у хворих на гемодіалізі погіршується і гепатити додають свого негативного впливу на цей процес, порушуючи посттрансляційне γ -карбоксилювання вітамін К-залежних білків. Тоді, як відомо, що одним із компонентів системи згортання крові є вітамін К-залежні білки. Так фактори системи згортання II – протромбін, VII – проконвертин, IX – фактор Кристмаса, X – фактор Стюарта-Прауера та фактори антикоагуляції – протеїн С, протеїн S належать до цієї групи білків. Варто зазначити, що доведеним фактом є те, що зниження рівня функціональної активності окремих вітамін К-залежних факторів при ушкодженні печінки різне і обумовлене неоднаковою швидкістю, як розпаду, так і синтезу у печінці [8, 97]. Останнє визначає, яка саме ланка гемостазу буде переважати: про- чи антикоагуляційна [8]. Встановлено, що серед обстежених хворих, які перебувають на гемодіалізі (термін від 1 до 20 років) у 29,5 % (n = 26) виявлено антитіла до гепатиту В або С, а ще 4,5 % (n = 4) мають асоційований В + С гепатит.

Як уже було визначено раніше, рівень розчинного фібрину у загальній групі хворих на гемодіалізі достовірно перевищував його концентрації у контрольній групі. Оцінка ж рівня розчинного фібрину у групі інфікованих засвідчилала стабільно високі його концентрації (табл. 5.7) та тенденцію до зростання у хворих на асоціацію гепатитів В та С. Антикоагулянтна активність протеїну С, як одного із основних фізіологічних бар'єрів тромбозу, достовірно знижувалась відносно неінфікованої групи із $83,8 \pm 1,74$ % до $69,9 \pm 6,06$ % тільки у групі інфікованих на гепатит В.

Можливо пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу у хворих на гепатит В пов'язано зі специфічною дією вірусу на білково-синтетичну функцію печінки. Зазначені зміни необхідно розцінювати як активацію системи згортання, оскільки вони відбувалися на тлі достовірного зниження концентрації рС, а високий рівень розчинного фібрину є одним із ранніх молекулярних маркерів схильності до тромбозу. Разом із тим, цікавим є порівняльний аналіз між вмістом розчинного фібрину та накопиченням Д-димеру, який за логікою мав би підвищуватись паралельно.

Таблиця 5.7

Про- та антикоагулянтні показники гемостазу у хворих з ХХН VД стадії,
інфікованих вірусами гепатиту В та С

№ з/п	Групи хворих	n	Показники гемостазу			
			Фг мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	рФ мкг/мл
1	Хворі без гепатиту	62	4,24±0,15	67,2±7,18	83,8±1,74	3,59±0,24
2	Хворі на гепатит С	12	4,05±0,27	110,2±35,46	81,8±5,60	3,98±0,34
3	Хворі на гепатит В	10	3,93±0,37	86,5±16,13	69,9±6,06*	3,82±0,31
4	Хворі з гепатитом С та В	4	3,75±0,46	69,0±19,64	80,0±7,20	4,63±1,43

Примітки: * – достовірність з хворими без гепатиту.

Натомість, як свідчать дані таблиці 5.7, рівень Д-димеру достовірно не змінюється у жодній із груп, демонструючи лише тенденцію до зростання у групі із гепатитом С, що може вказувати на недостатню фібринолітичну активність плазми крові у даної категорії хворих.

Таблиця 5.8

Параметри гемостатичного потенціалу плазми крові хворих з ХХН VД стадії
інфікованих вірусами гепатиту В та С

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу		
			ЗП о.о./с	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	Хворі без гепатиту	62	299,3±17,5	203,3±10,8	91,2±7,3
2	Хворі на гепатит С	12	315,0±28,6	220,4±17,0	109,0±15,3
3	Хворі на гепатит В	10	300,2±55,6	210,6±39,8	96,9±14,8
4	Хворі на гепатит С та В	4	359,9±89,4	199,8±65,3	160,0±43,7

Примітки: Скорочення аналогічні табл. 4.2.

Підтвердженням цього факту є тенденція до подовження фібринолізу у обох групах інфікованих хворих (табл. 5.8). Параметри гемостатичного потенціалу у даної категорії хворих вказують на тенденцію до подовження фази фібринолізу, особливо у групі асоційованого ураження гепатитом С та В. Отже, інфікованість на гепатити В та С, у хворих з ХХН VД стадії, сприяє активації факторів згортання крові і пригніченню антикоагулянтних властивостей плазми (характерно для гепатиту В) та тенденції до подовження фібринолізу для обох груп.

Резюме. Результати проведених нами досліджень та дані літератури свідчать, що коморбідність у даної категорії хворих не є моноозологічною і включає декілька захворювань, а найбільш частими є синтропічні ушкодження, які належать до групи «ускладнених коморбідних захворювань» [55, 77, 156]. Якщо розглянути основні коморбідні стани у хворих, які отримують ниркозамісну терапію, то стане зрозумілим, що у підсумку більшість із них, прямо чи опосередковано, поєднані із системою гемостазу, порушення у якій призводить до важких наслідків, у тому числі і фатальних (інфаркт, інсульт, тромбемболії тощо). Доведено, що порушення системи гемостазу є одним із основних патологічних станів, які супроводжують ХХН [4]. Так відомо, що у хворих з нирковою недостатністю підвищується ризик виникнення венозних тромбемболій та смертність, а при прогресуючому процесі тромбемболізм трапляється удвічі частіше [4]. Як свідчать отримані дані, можливість розвитку тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії досить висока. Вона обумовлена значною активацією системи згортання крові, на що вказують маркери тромбінемії (розчинний фібрин, фібриноген, згортаючий потенціал), та низькою активністю антикоагулянтної ланки гемостазу (протеїн С, фібринолітичний потенціал). На наш погляд, тромбофілії у даної категорії хворих є одними з ускладнених коморбідних станів. Так на вплив запального процесу через посилення коагуляції, пов'язаної з підвищенням концентрації фібриногену та зростання при цьому смертності у даної категорії хворих, вказують різні автори [88, 89, 90]. Залежність розвитку серцево-судинної патології та смертності, у

хворих з ХХН на тлі гіперпаратиреозу, відзначається і у літературних джерелах [65, 80, 82], що пов'язується з розвитком АГ, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань. Останнє може бути пов'язане з наявністю у досліджуваних хворих гіперфосфоремії, зниження концентрації рС, подовження фази фібринолізу та високого рівня асоціації ПГ з рФ [82]. Відомо, що гепатити у хворих, які перебувають на програмному гемодіалізі, здатні посилювати процеси інтоксикації та запалення [93, 94, 102, 155], що впливає на показники гемостазу [156], а саме: через пригнічення антикоагулянтної складової, представленої рС при гепатиті В, подовженням фази фібринолізу при гепатиті В і С та підвищенні рівня рФ. Тому проведення комплексної оцінки стану гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, ускладненої коморбідними захворюваннями, дозволяє не тільки виявляти порушення балансу у системі про- та антикоагуляції, але й індивідуально контролювати ефективність призначеного лікування, як пацієнтів, що відповідають дуже високому тромботичному ризику.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук О. Б. Деякі показники хронічного запалення та рівень фібриногену у хворих з хронічною хворобою нирок V Д ст., які отримують лікування методом програмного гемодіалізу / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. 2017;4,1(139): 267-269.
- Сторожук О. Б. Особливості стану системи гемостазу у хворих з ХХН V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатитів В і С/ О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проб. біол. і медицини. 2018;1(142):186-189.
- Сторожук О. Б. Вплив вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих з хронічною хворобою нирок V Д стадії / О. Б. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Вісник проблем біології і медицини. 2018;2(143): 201-204.

- Сторожук О.Б. Оцінка про- та антикоагулянтних факторів гемостазу і параметрів згортаючого потенціалу при розвитку коморбідних станів у хворих на ХХН V Д стадії / Л. О. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2019. – 42 с.

РОЗДІЛ 6

ПОШИРЕНІСТЬ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ХХН VД СТАДІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Вивчення поширеності ускладнень та їхніх можливих предикторів у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, дозволяє встановити взаємозв'язок тих чи інших коморбідних станів із порушенням гомеостазу у цілому та гемостазу зокрема. Вплив основного захворювання на про- та антикоагулянтну ланку гемостазу у даної категорії хворих не викликає сумнівів. Так дані літератури свідчать, що частота серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань та ураження периферичних судин є найбільш поширеною у хворих, які отримують ниркозамісну терапію [55, 61]. Тобто вторинна гіперкоагуляція, яка включає у себе порушення функції ендотелію, тромбоцитів, молекулярних факторів гемостазу, у підсумку призводить до розвитку тромбофілій, що є основою ускладнених коморбідних станів [62].

Для оцінки основних факторів про- та антикоагуляції як можливих предикторів тромбофілій було проведено динамічне спостереження за обстежуваними хворими упродовж одного року. За цей період фіксувались усі клінічні прояви тромбозу, а саме: тромбоз судинного доступу, гострий коронарний синдром, цереброваскулярні захворювання (транзиторні ішемічні атаки, інсульти), оклюзії периферичних артерій, тромбоз сітківки, тромбоз глибоких вен тощо.

6.1 Поширеність тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії та їхній зв'язок з показниками гемостазу (річне спостереження)

Протягом річного спостереження тромботичні ускладнення виявлені у 14 хворих з ХХН VД стадії, що складає 15,9 % від усіх обстежених. А саме: у 7 хворих відбувся тромбоз венозного доступу, у одного хворого – тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і ще у двох хворих стався інсульт, що закінчився летально. Необхідно зазначити, що у чотирьох хворих із 14 спостерігались

паралельно з тромбозом венозного доступу тромбози судин сітківки, а у чотирьох – повторні тромбози венозного доступу.

Таким чином, у 14 хворих мало місце 18 тромботичних ускладнень, що склало 20,45 % відносно всіх обстежених. Серед вказаних хворих усі страждали на артеріальну гіпертензію, а кількість жінок із тромбозами дещо переважала кількість чоловіків (9 проти 5). Середній вік хворих із тромботичними ускладненнями складав $43,7 \pm 3,8$ роки, а термін перебування на програмному гемодіалізі $5,5 \pm 1,7$ роки. Останнє свідчить, що ні вік хворих, ні термін перебування на гемодіалізі достовірно не впливали на розвиток тромботичних ускладнень.

Таблиця 6.1

Зв'язок про- та антикоагулянтних показників системи гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії з тромботичними ускладненнями

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі з ХХН ВД ст. n = 88	Групи хворих	
			Без тромбозів n = 74	З тромбозами n = 14
1	2	3	4	5
1	рФ мкг/мл	$3,72 \pm 0,19$	$3,40 \pm 0,19$	$5,39 \pm 0,39^*$
2	Частка рФ > 3,0 мкг/мл	60 (68,2 %)	46 (62,2 %)	14 (100 %)*
3	Частка рФ > 4,0 мкг/мл	22 (25 %)	11 (14,8 %)	11 (78,5 %)*
4	Д-д нг/мл	$75,3 \pm 7,31$	$57,9 \pm 3,49$	$167,4 \pm 33,3^*$
5	Частка Д-д > 105 нг/мл	17 (19,3 %)	6 (8,1 %)	11 (78,5 %)*
6	Частка Д-д > 97 нг/мл	20 (22,7 %)	9 (12,2 %)	11 (78,5 %)
7	Фг мг/мл	$4,16 \pm 0,12$	$4,16 \pm 0,13$	$4,16 \pm 0,33$
8	Частка Фг > 2,6 мг/мл	82 (93,2 %)	70 (94,6 %)	12 (85,7 %)

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
9	Частка Фг > 4,2 мг/мл	35 (39,8 %)	30 (40,5 %)	5 (35,7 %)
10	pC %	81,81±1,67	83,60±1,74	72,63±4,40*
11	Дефіцит pC < 85 %	50 (56,8 %)	39 (52,7 %)	11 (78,6 %)*
12	Дефіцит pC < 71%	22 (25,0 %)	16 (21,6 %)	6 (42,8 %)
13	ФНФП %	109,4±2,22	109,9±2,47	106,4±5,0
14	Частка ФНФП > 110%	40 (45,5 %)	34 (45,9 %)	6 (42,9 %)
15	Фк	1,31±0,16 (15,9 %)	1,10±0,11 0,0 (0,0 %)	2,42±0,4* (100 %)

Примітки: pФ – розчинний фібрин, Д-д – Д-димер, Фг –фібриноген, pC – протеїн С, Фк –фібринолітичний коефіцієнт; ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну;

* – позначені вірогідні відмінності стосовно осіб без тромбозу.

Досить важливим етапом дослідження є вивчення показників гемостазу у хворих з ХХН VД стадії та їх зв'язок з тромботичними ускладненнями, тому що про- та антикоагулянтні фактори, із високою вірогідністю, можуть нести діагностичну та прогностичну складову порушень коагуляції та виступати предикторами тромбофілій (табл. 6.1).

Як свідчать дані таблиці 6.1, у хворих з ХХН VД стадії із тромботичними ускладненнями спостерігалось достовірне зростання рівня розчинного фібрину, у порівнянні з групою без тромботичних ускладнень. Необхідно зазначити той факт, що концентрація Д-димеру, яка мала тенденцію до зниження у групі без тромбозів, у хворих із тромбозами достовірно зростала, що вказує як на

утворення згустків, так і на активацію фібринолітичних процесів. Разом із тим фібринолітичний коефіцієнт (Фк), який ілюструє та доповнює еквівалентні співвідношення Д-димеру із розчинним фібрином, свідчить про недостатній рівень фібринолізу. Так, показник Фк достовірно (більш ніж у два рази) перевищував значення у хворих без тромбозів, що вказує на значну депресивність фібринолітичних процесів. Свідченням цього є також тенденція до зростання показників згортаючого і загального гемостатичного потенціалів та подовження часу фібринолізу у хворих з тромбозами (табл. 6.2). Варто зазначити, що у хворих із тромботичними ускладненнями рівень фібриногену залишався у два рази вищим за контрольні показники, але не відрізнявся достовірно від групи хворих у яких не було тромботичних ускладнень. Щодо природної антикоагулянтної активності, яка оцінювалась за рівнем протеїну С, то у цій групі хворих спостерігалось достовірне зниження його концентрації у порівнянні із групою без тромбозів. Тобто у хворих з ХХН ВД стадії із тромботичними ускладненнями загальний антикоагулянтний потенціал перебуває у «виснаженому» стані, що сприяє прокоагулятивним процесам на тлі недостатньої фібринолітичної активності.

Таблиця 6.2

Зв'язок параметрів гемостатичного потенціалу у хворих з ХХН ВД стадії
з тромботичними ускладненнями

№ з/п	Показники гемостазу	Хворі ХХН ВД ст. n = 88	Групи хворих	
			Без тромбозів n = 74	З тромбозами n = 14
1	ЗП о.о./с	304,3±14,7	294,6±15,69	355,9±38,3
2	ЗГП о.о./с	206,3±9,38	200,1±9,54	238,7±29,8
3	ФП о.о./с	97,4±6,18	94,6±6,71	112,1±15,8

У даному випадку запропонований для прогнозу тромбофілій фібринолітичний коефіцієнт як інтегральний показник стану про- та антикоагуляції із урахуванням компоненти фібринолізу досить об'єктивно

характеризує порушення у системі гемостазу. Так у 15,9% випадків тромботичних ускладнень фібринолітичний коефіцієнт був більшим за «1» та складав у середньому $2,42 \pm 0,42$ проти $1,10 \pm 0,11$ у групі без тромбозів.

У клінічних умовах найчастіше виникає ситуація, коли у одного і того ж пацієнта поєднуються декілька факторів ризику. Тому постає питання, які комбінації порушень у системі гемостазу є найбільш частими і в якій мірі зростає ймовірність розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ХХН ВД стадії при одночасному поєднанні різних факторів. В зв'язку з цим наступним кроком нашого дослідження була оцінка впливу поєднання декількох порушень у системі гемостазу на розвиток тромбозів (табл. 6.3).

Серед досліджуваних факторів можливого ризику ми відібрали лише ті, зв'язок яких з цими ускладненнями виявився найвищим. До цих факторів віднесено високі рівні рФ (вище 4,0 мкг/мл), збільшення концентрації Д-д (вище 97 нг/мл) та дефіцит рС (нижче 71%). До уваги брались значення цих показників вище/нижче 75 перцентилю. Цікавим є той факт, що усі хворі з поєднанням порушень у системі гемостазу, у яких спостерігались тромботичні ускладнення упродовж року, мали вторинну артеріальну гіпертензію, тоді як у групі з відсутнім поєднанням ризиків вона спостерігалась лише у 68,2% випадків.

Таблиця 6.3

Частка осіб з тромботичними ускладненнями серед хворих ХХН ВД стадії з різним поєднанням порушень у системі гемостазу

№ з/п	Клінічні показники	Показники гемостазу			Поєднання факторів ризику		
		рФ > 4,0 мкг/мл n = 8	рС < 71% n = 16	Д-д > 97 нг/мл n = 6	Відсутнє n = 44	Два n = 11	Три n = 4
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Пацієнти з тромбозом	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)	8 (63,6%)*	4 (100 %)*
2	Вік хворих	46,0±5,1	44,4±2,6	56,0±4,4	48,3±1,9	43,1±4,2	48,7±4,9

Продовження табл. 6.3

1	2	3	4	5	6	7	8
3	Чоловіки	6 (61,4 %)	11 (68,7 %)	3 (50,0 %)	26 (61,4 %)	4 (36,4 %)	2 (50,0 %)
4	АГ	6 (75,0 %)	11 (68,7 %)	6 (100 %)	30 (68,2 %)	8 (72,7 %)	4 (100 %)*
5	Нв г/л	80,6±5,5	83,3±4,4	85,0±9,8	88,6±3,0	80,6±7,7	91,0±5,1
6	Збережена ЗФН	1 (12,5 %)	3 (18,7 %)	1 (16,6 %)	10 (22,7 %)	0 (0,0 %)*	1 (25,0 %)
7	Термін на гемодіалізі	6,88±1,5	8,50±1,4	7,50±2,3	7,75±0,8	5,91±1,4	5,0± 1,7
8	ЗП о.о./с	357,6± 65,6	275,6± 29,1	270,1± 18,7	294,3± 21,7	303,2± 27,8	434,9± 108,7
9	ЗГП о.о./с	205,2± 33,1	183,6± 19,3	198,2± 11,3	205,9± 13,5	212,4± 20,7	272,1± 96,2
10	ФП о.о./с	124,8± 26,4	101,0± 10,2	100,8± 20,6	88,3± 9,2	84,2± 10,3	162,8± 36,9*

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, Нв – гемоглобін, ЗФН – залишкова функція нирок; * - позначені вірогідні відмінності щодо групи з відсутніми порушеннями у системі гемостазу.

Збережена ж ЗФН у групі пацієнтів із тромбозами мала місце лише у одного хворого, проти десяти хворих у групі з відсутніми ризиками.

Дані таблиці також свідчать, що при нормальних показниках концентрації рФ тромботичних ускладнень не спостерігалось, як і при концентрації меншій за 4,0 мкг/мл. При поєднанні ж двох і трьох факторів ризику спостерігається достовірне збільшення пацієнтів з тромбозами (до 63,6 % та 100 % відповідно). При цьому не відмічалось достовірного впливу віку, статі та рівню гемоглобіну на частоту тромботичних ускладнень. Оцінка параметрів гемостазу у хворих із тромбозами показала, що ЗП та ЗГП у хворих з трьома факторами ризику мали тенденцію до зростання, а ФП був достовірно подовженим, що характеризує недостатню фібринолітичну здатність плазми крові у даних пацієнтів та

активацію процесів згортання.

Всі вище приведені дані з високою вірогідністю характеризують тромбофілічні стани, які спостерігались у досліджуваних пацієнтів.

Резюме. Як свідчать дані проведених досліджень, у хворих з ХХН VD стадії спостерігається схильність до гіперкоагуляції, обумовлена змінами концентрацій плазмових факторів згортання крові, що у результаті призводить до розвитку тромботичних ускладнень. Отримані результати перекликаються з результатами інших досліджень, у яких відмічається гіперкоагуляційний синдром на різних стадіях розвитку ХНН, пов'язаний з пригніченням синтезу антикоагулянтів і фібринолітиків, а також можливості нирок катаболізувати фактори XII та частину фібриногену [4, 156, 157]. Як з'ясувалось, окремо взятий показник гемостазу у даної категорії хворих не віддзеркалює у повному обсязі стан системи гемостазу. Наприклад, тромботична реалізація високого рівня розчинного фібрину як одного з показників передтромбозу у значній мірі залежить від стану антикоагулянтної та фібринолітичної складової, а рівень Д-димеру як показника післятромбозу, у свою чергу, тісно пов'язаний із фібринолізом та утворенням продуктів деградації фібрину, що має своє підтвердження і в літературних джерелах [26, 41]. Не останнє місце у складній системі гемостазу належить одному із основних протеїнів антикоагуляційного механізму регуляції – протеїну С, який, із одного боку за рахунок часткового протеолізу ко-факторів Va та VIIa знижує прокоагуляційну спроможність потенціалу плазми крові, інактивує протромбін та X фактор згортання, що перешкоджає утворенню фібрину, а з другого – стимулює фібриноліз [4, 8]. Останнє відбувається за рахунок взаємодії із інгібітором тканинного активатора плазміногену у складі його комплексу із ТАП, що забезпечує звільнення ТАП із цього комплексу та посилення у результаті фібринолітичного потенціалу плазми крові [8]. Фібринолітичний потенціал є також складовою запропонованого нами інтегрального показника – фібринолітичного коефіцієнта (Фк).

Відомо, що система фібринолізу як протеолітична система перешкоджає внутрішньосудинному тромбоутворенню за рахунок лізису відкладень фібрину

і має досить складну регуляцію, функціонування якої відбувається за рахунок збалансованої дії інгібіторів та активаторів плазміногену різних типів (урокиназний, ТАП, ПАІ-1, ф.ХІІа). Необхідно ще раз зазначити, що до речовин стимуляторів ТАП належить і активований протеїн С [4, 8].

Отже, визначені та запропоновані за результатами досліджень показники та параметри гемостазу (рФ, Д-д, Фг, рС, ЗП, ФП), більшість із яких ввійшли до інтегрального показника у вигляді фібринолітичного коефіцієнта, дають можливість із досить високою вірогідністю прогнозувати розвиток тромботичних ускладнень у хворих ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом.

6.2 Математична модель прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом

Одним із варіантів прогнозування розвитку тромбофілічних станів є створення математичної моделі, у якій прогностичний показник визначений як тромбоз (так-1) або його відсутність (ні-0) (змінна Label). У даному випадку метою є за показниками біохімічних змінних передбачити значення змінної Label. На базі сукупності основних біохімічних показників були визначені ті, що мали зв'язок із розвитком проспективно доведеного прогнозованого ускладнення у вигляді тромбозу (протягом одного року спостереження).

Спочатку у якості можливих факторів впливу визначались 23 показники у 88 хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом. Із 23 показників було виділено 16 біохімічних досліджень гемостазу, серед яких визначені ті, котрі мали найбільшу силу за значимістю зв'язків між собою на основі кореляційного аналізу (первинне стиснення початкової інформації). Як результат, для створення моделі вибрані пари ознак із достатньою інформаційною здатністю. Для побудови математичної моделі використовуємо апарат дискримінантного аналізу, який найбільш адекватно відповідає поставленій нами задачі та дозволяє розпізнавати об'єкти спостереження за перемінними, що їх розділяють (дискримінують) (багатовимірний аналіз). Для обчислень скористаємось програмою SPSS [158]. Отримані за допомогою

дискримінантного аналізу класифікаційні лінійні функції дозволяють вирішити задачу віднесення хворих до того чи іншого класу.

Використовуючи матрицю результатів кореляційного аналізу у різних групах, проведеного у попередніх розділах, можемо узагальнити, що найбільш значимі прямі зв'язки спостерігаються між молекулярними маркерами рФ та Д-д, а також непрямі у деяких групах між рФ та рС. Вказану групу біохімічних маркерів можливо емпірично віднести до компоненти предтромбозу, тоді як іншу групу, яку склали Д-д та Н (максимальна кінцева мутність згустку плазми), сміливо можна віднести до компоненти посттромбозу, адже показник Н має досить високий кореляційний зв'язок із загальним гемостатичним потенціалом ($r = 0,86 \div 0,97$) [159, 160].

Приймемо першу комбінацію показників (рФ, Д-д, рС) для проведення класифікації за класами (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Основні статистичні показники змінних за класами*

№ з/п	Label	Показники гемостазу	Середні значення	Стандартне відхилення
1	0	рФ	3,44	1,63
		Д-д	57,78	29,82
		рС	82,88	15,04
2	1	рФ	5,60	1,67
		Д-д	145,56	33,64
		рС	72,89	19,93
3	Разом	рФ	3,67	1,76
		Д-д	66,97	40,39
		рС	81,84	15,78

Примітки: * – не враховані показники пацієнтів № 24 та 42, як сумнівні.

Для перевірки рівності коваріаційних матриць за різними класами застосуємо критерій М Бокса (порівняння дисперсій різних груп (автокореляція), результати якого свідчать про те, що «0» гіпотеза про рівність

матриць не відхиляється (значимість = 0,722) (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Критерій М Бокса перевірки «0» гіпотези рівності коваріаційних матриць

№ з/п	Label	Ранг матриці	Натуральний ln визначника	Результат тесту	Значення F-критерію	Ст. св. 1*	Ст. св. 2*	Значимість Р
1	0	3	13,109					
2	1	3	13,915	4,262	0,610	6	1083,01	0,722
3	Разом	3	13,237					

Примітка: * – Ст. св. – ступені свободи

Окрім того, використовуючи одновимірний дисперсійний аналіз, перевірялась гіпотеза про рівність середніх значень показників по кожній із груп (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Критерії рівності групових середніх (згенеровано SPSS)

№ з/п	Показники гемостазу	Лямбда Уїлкса	Значення F-критерію	Ст. св. 1	Ст. св. 2	Значимість Р
1	pФ	0,857	14,037	1	84	0,0001
2	Д-д	0,552	68,073	1	84	0,0001
3	pC	0,962	3,319	1	84	0,072

Із наведених у таблиці 6.6 даних видно, що гіпотеза про рівність групових середніх на рівні значимості 0,1 відхиляється для кожної із змінних. Останнє дає підстави сподіватись на можливість ефективного розподілення класів. Дискримінантний аналіз проведений у системі SPSS забезпечив визначення лінійних дискримінаційних функцій (ЛДФ) Фішера:

$$d_0 = (1,159 \times p\Phi) + (0,053 \times \text{Д-д}) + (0,348 \times pC) - 18,621$$

$$d_1 = (1,567 \times p\Phi) + (0,143 \times \text{Д-д}) + (0,312 \times pC) - 26,881$$

Необхідно зазначити, що при цьому було використано однакові апріорні ймовірності належності об'єкта дослідження до кожного із класів. За правилом класифікації для заданих показників ($p\Phi$, $D-d$, pC) обчислюються значення d_0 і d_1 і якщо $d_0 > d_1$, то об'єкт відноситься до класу «0», а в іншому випадку – до класу «1» (табл. 6.7).

Як свідчать результати таблиці 5.7, при класифікації відсутні помилки першого роду, тобто усі пацієнти із класу «1» класифіковані правильно. При цьому 93,5 % пацієнтів правильно класифіковано до класу «0», що свідчить про невисокий рівень помилки другого роду.

Таблиця 6.7

Результати класифікації приналежності до груп

№ з/п	Label	Передбачена приналежність до групи			Перехресна перевірка		
		0	1	Разом	0	1	Разом
1	0	72	5	77	71	6	77
	1 (n)	0	9	9	0	9	9
2	0	93,5	6,5	100	92,2	7,8	100
	1 (%)	0	100	100	0	100	100

При перехресній перевірці кожне спостереження класифікується функціями, які виведені за всіма спостереженнями окрім його самого. Проведена перехресна перевірка фактично не змінила результати класифікації: 100 % із класу «1» були класифіковані вірно, як і 92,2 % із класу «0».

Для заданих показників визначені також ненормовані коефіцієнти канонічної дискримінантної функції, канонічна кореляція (коефіцієнт кореляції Пірсона між значеннями канонічної дискримінантної функції і класами) (табл. 6.8) та значення канонічної дискримінантної функції (КДФ) у центроїдах класів (табл. 6.9).

Таблиця 6.8

Ненормовані коефіцієнти канонічної дискримінантної функції

№ з/п	Показники гемостазу	Коефіцієнти КДФ	Коефіцієнт кореляції Пирсона
1	pФ	0,134	-
2	Д-д	0,03	0,685
3	pC	- 0,012	-
4	Константа	- 1,523	-

Коефіцієнт канонічної кореляції у данному випадку підтверджує достатні взаємозв'язки між значеннями КДФ і класами.

Таблиця 6.9

Показники ефективності розділення вибірки на класи за допомогою канонічної дискримінантної функції

№ з/п	Лямбда Уїлкса	Хі-квадрат	Ступені свободи	Значимість Р	Значення КДФ у центроїдах класів
1	0,531	52,208	3	0,0001	«0» - 0,317
2	-	-	-	-	«1» - 2,716

У таблиці 6.9 лямбда Уїлкса є показником того, наскільки добре функція розділяє вибірку на класи. Вказаний показник дорівнює частині загальної дисперсії тих значень дискримінаційної функції, які не пояснюють відмінностей між групами. При цьому малі значення його вказують на велику дискримінаційну здатність функції. Статистика ж Хі-квадрат у данному випадку перевіряє нульову гіпотезу про те, що ця гіпотеза відхиляється. Отримані значення КДФ у центроїдах класів ще раз підтверджують значні відмінності у групах, що і потрібно було довести.

Перевіримо на прикладах співпадіння прогностичного результату ЛДФ із даними проспективного дослідження (один рік спостереження).

Приклад 1: Пацієнт Б., 45 років. На програмному гемодіалізі 11 років, тромботичних ускладнень упродовж року спостереження не зафіксовано. Показники гемостазу: рФ – 4,6 мкг/мл, Д-д – 76 нг/мл, рС – 64 %.

$$\text{ЛДФ}_0 1^* = (1,159 \times 4,6) + (0,053 \times 76) + (0,348 \times 64) - 18,621 = 13,01$$

$$\text{ЛДФ}_1 1^* = (1,567 \times 4,6) + (0,143 \times 76) + (0,312 \times 64) - 26,881 = 11,16$$

Висновок: У пацієнта Б. $d_0 > d_1$, що відносить його до «0» класу з низькою вірогідністю тромбозу.

Приклад 2: Пацієнт Г., 53 роки. На програмному гемодіалізі 2 роки, тромбоз шунта упродовж першого місяця спостереження. Показники гемостазу: рФ – 5,3 мкг/мл, Д-д – 211 нг/мл, рС – 39 %.

$$\text{ЛДФ}_0 4^* = (1,159 \times 5,3) + (0,053 \times 211) + (0,348 \times 39) - 18,621 = 12,28$$

$$\text{ЛДФ}_1 4^* = (1,567 \times 5,3) + (0,143 \times 211) + (0,312 \times 39) - 26,881 = 23,77$$

Примітка. 1*, 4* – номери пацієнтів у матриці.

Висновок: У пацієнта Г. $d_0 < d_1$, що відносить його до «1» класу і прогностична вірогідність розвитку тромботичних ускладнень досить висока, що підтверджено результатами проспективного дослідження.

Прийmemo визначену нами другу комбінацію показників (Д-д, Н, рС).

Зазначимо, що визначення змінних, які найкраще розділяють вибірку на два класи відповідно до значень Label, проведено за найвищим коефіцієнтом кореляції із Label. Першою змінною, як показав аналіз, став Д-д (рис. 6.1). При цьому покращення розмежування вибірок відбувається у системі координат Н-Д-д (рис. 6.2). Разом із тим і в цій системі координат можливо виділити змінні, що належать до різних класів але мають схожі показники (рис. 6.3).

Останнє спонукало провести пошук третьої характеристики, яка б остаточно відокремила класи хворих. Такою характеристикою виявився протеїн С при слабкій кореляції зі змінними Д-д та Н (рис. 6.4).

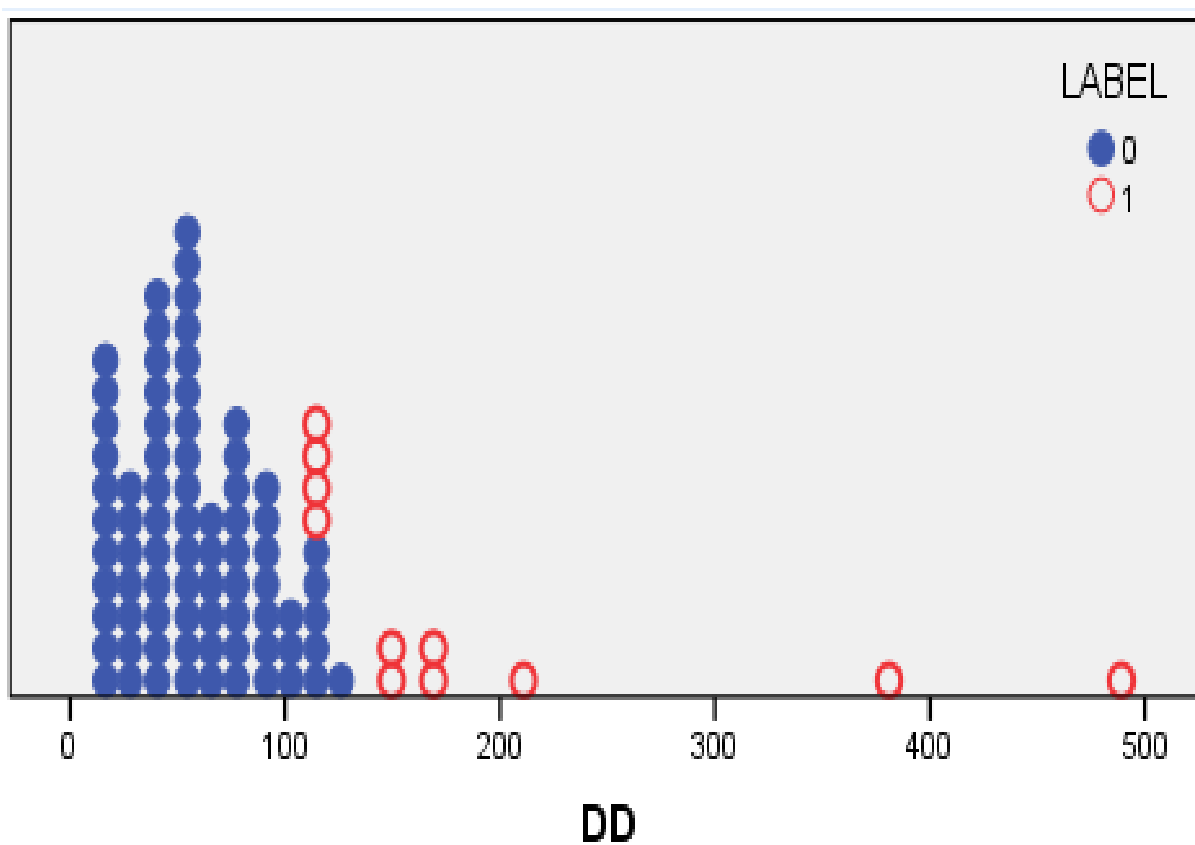


Рис.6.1 Розділення пацієнтів за класами по Д-димеру (●-0, ○-1)

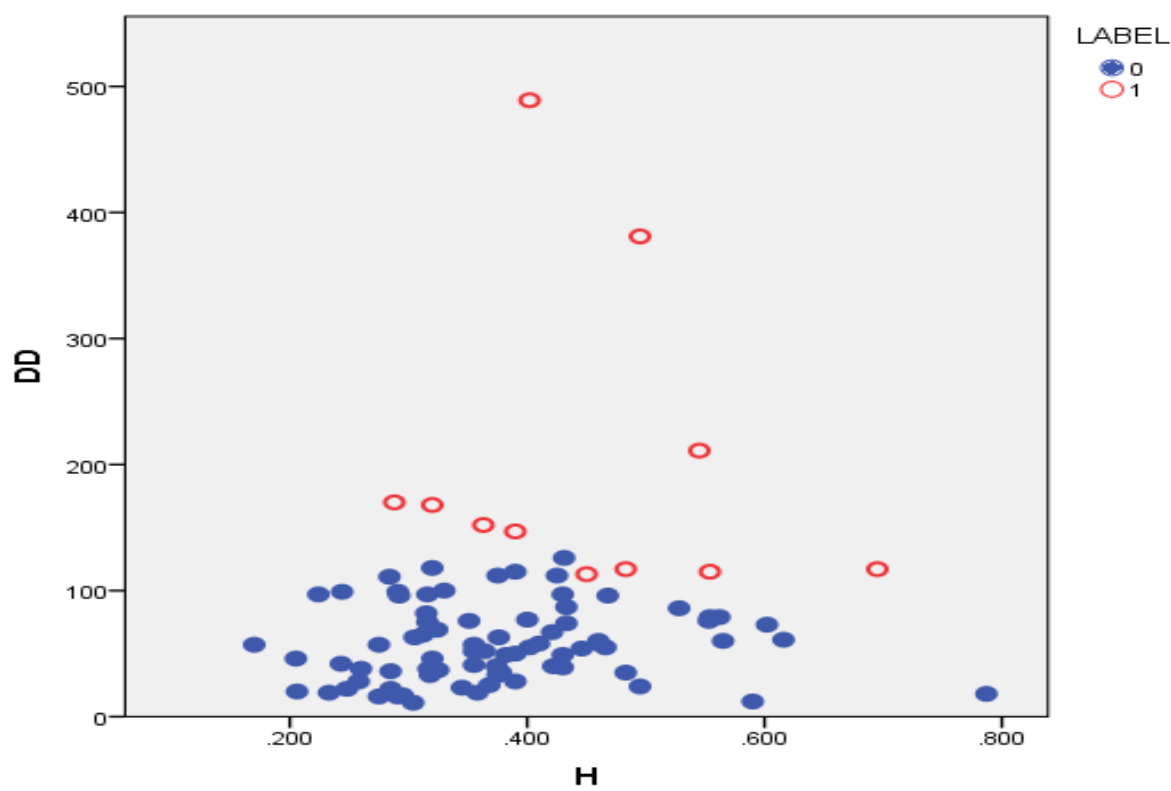


Рис. 6.2 Розділення пацієнтів за класами у системі координат Н – Д-д

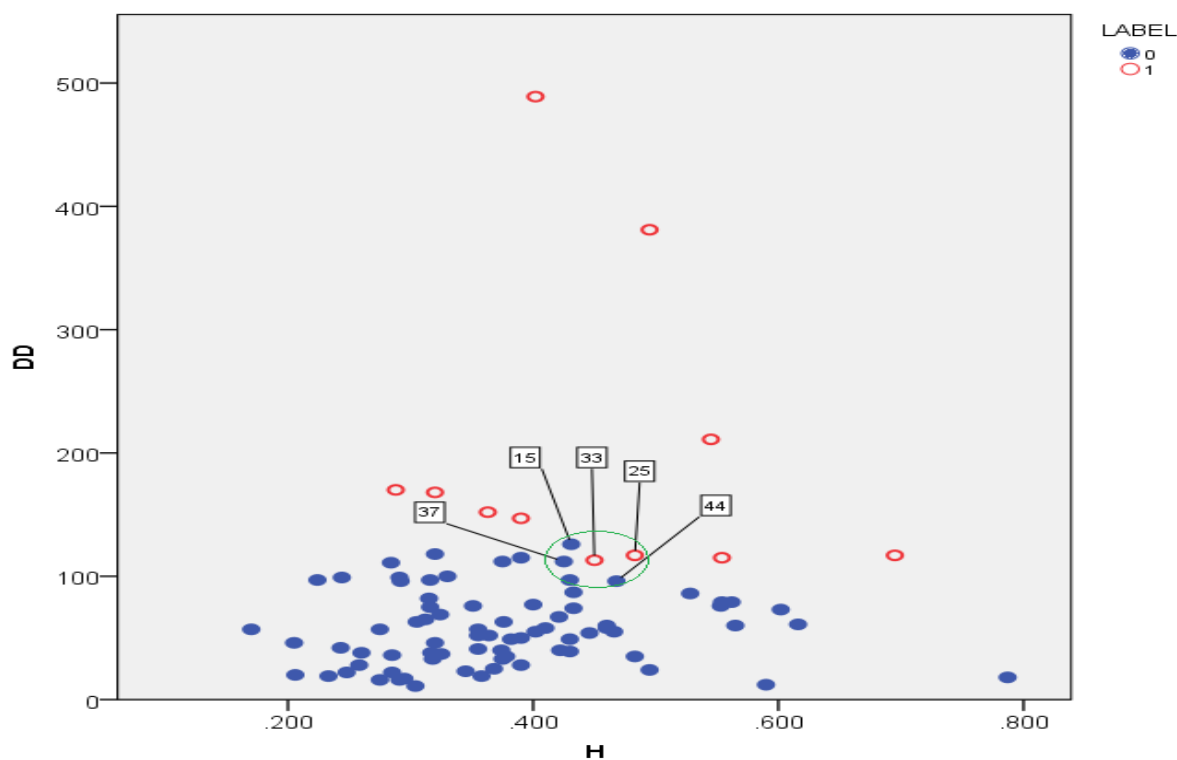


Рис. 6.3 Співпадіння змінних різних класів у системі координат Н – Д-д
(□ – номер пацієнта у матриці)

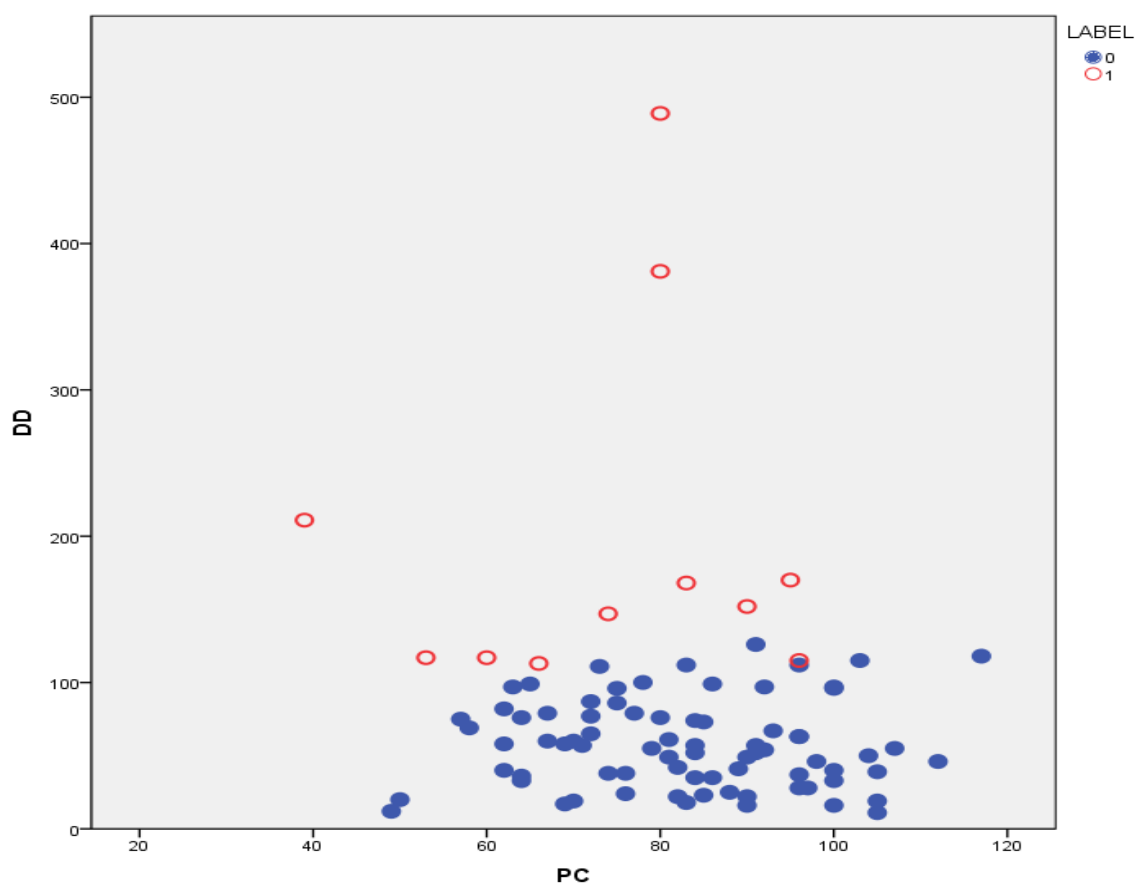


Рис. 6.4 Розділення пацієнтів за класами у системі координат рС – Д-д

Таким чином, можемо висунути гіпотезу, що за даними змінних Д-д, Н, рС можливо класифікувати дані. У подальшому, як і у випадку із першою комбінацією змінних, для проведення класифікації застосуємо дискримінантний аналіз.

Кореляційна матриця свідчить, що змінні Д-д, Н, рС не мають сильних кореляційних зв'язків, що відповідає одному із обмежень на досліджувані дані при застосуванні дискримінантного аналізу. При цьому також важливою умовою є рівність коваріаційних матриць для різних класів і відмінність середніх значень змінних у кожному класі.

Розглянемо основні статистичні показники змінних для різних класів (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Основні статистичні показники змінних за класами

№ з/п	Label	Показники гемостазу	Середні значення	Стандартне відхилення
1	0	Д-д	57,78	29,82
		Н	0,38	0,11
		рС	82,88	15,04
2	1	Д-д	198,18	123,28
		Н	0,45	0,12
		рС	74,18	18,05
3	Разом	Д-д	75,33	68,59
		Н	0,39	0,11
		рС	81,80	15,60

Дані таблиці 6.10 свідчать, що стандартне відхилення показника Д-д за різними класами суттєво відрізняється і, можливо, пов'язано із сумнівними показниками пацієнтів № 24 та № 42. Тому для зменшення дисперсії показника Д-д у класі «1», показники вказаних пацієнтів були вилучені як сумнівні, що значно покращило умови для створення моделі (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Основні статистичні показники змінних за класами*

№ з/п	Label	Показники гемостазу	Середні значення	Стандартне відхилення
1	2	3	4	5
1	0	Д-д	57,78	29,82
		Н	0,38	0,11
		рС	82,88	15,04
2	1	Д-д	145,56	33,64
		Н	0,45	0,13
		рС	72,89	19,93
3	Разом	Д-д	66,97	40,39
		Н	0,38	0,11
		рС	81,84	15,78

Примітки: * – не враховані показники пацієнтів № 24 та № 42, як сумнівні.

Як видно із оновленої таблиці 6.11, стандартні відхилення показників приблизно рівні. Перевірку рівності коваріаційних матриць за різними класами, як і у першій комбінації проведемо за критерієм М Бокса, результати якого свідчать про те, що нульова гіпотеза про рівність коваріаційних матриць не відхиляється (значимість = 0,518) (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Критерій М Бокса перевірки нульової гіпотези рівності коваріаційних матриць

№ з/п	Label	Ранг матриці	Натуральний ln визначника	Результат тесту	Значення F-критерію	Ст. св. 1	Ст. св. 2	P
1	0	3	7,761	6,067	0,867	6	1083,01	0,518
2	1	3	8,237					
3	Разом	3	7,879					

Рівність середніх значень показників по кожній із груп перевіряємо використовуючи одновимірний дисперсійний аналіз (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Критерій рівності групових середніх (згенеровано SPSS)

№ з/п	Показники гемостазу	Лямбда	Значення	Ст.св.	Ст.св.	Значимість Р
		Уїлкса	Ф-критерію	1	2	
1	Д-д	0,552	68,073	1	84	0,0001
2	Н	0,955	3,923	1	84	0,051
3	рС	0,962	3,319	1	84	0,072

Як бачимо із таблиці 6.13, гіпотеза про рівність групових середніх на рівні значимості 0,1 відхиляється для кожної із змінних. Як і очікувалось, середні у різних класах найбільше відрізняються для предикторної змінної Д-д.

Дискримінантний аналіз, проведений в системі SPSS, визначив слідувачі лінійні дискримінаційні функції Фішера:

$$d_0 = (0,065 \times \text{Д-д}) + (41,591 \times \text{Н}) + (0,407 \times \text{рС}) - 27,249$$

$$d_1 = (0,160 \times \text{Д-д}) + (46,406 \times \text{Н}) + (0,377 \times \text{рС}) - 36,629$$

Обчислимо значення d_0 і d_1 для заданих показників (класифікація) (табл. 5.14).

Таблиця 6.14

Результати класифікації приналежності до груп

№ з/п	Label	Передбачена приналежність до групи			Перехресна перевірка		
		0	1	Разом	0	1	Разом
1	0	72	5	77	71	6	77
	1(n)	0	9	9	0	9	9
2	0	93,5	6,5	100	92,2	7,8	100
	1(%)	0	100	100	0	100	100

За результатами класифікації відсутні помилки першого роду, правильно класифіковані усі пацієнти із класу «1» та 93,5 % пацієнтів із класу «0», що свідчить про незначний рівень помилки другого роду. Проведена крос-перевірка також практично не змінила результати класифікації. Необхідно зазначити абсолютну ідентичність, за результатами класифікації приналежності до груп, із першою комбінацією змінних. Як свідчать дані таблиці 6.15, ненормований коефіцієнт канонічної кореляції між значеннями КДФ та класами досить вагомий.

Таблиця 6.15

Ненормовані коефіцієнти канонічної дискримінантної функції

№ з/п	Показники гемостазу	Коефіцієнт КДФ	Коефіцієнт Кореляції Пірсона*
1	Д-д	0,032	0,682
2	Н	1,600	
3	pC	- 0,010	
4	Константа	- 1,927	

Примітки: * – кореляція між значеннями КДФ і класами.

Показники функції розділення вибірки на класи (лямбда Уілкса, статистика Хі-квадрат), засвідчили ефективність їхнього застосування (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Показники ефективності розділення вибірки на класи за допомогою канонічної дискримінантної функції

№ з/п	Лямбда Уілкса	Хі-квадрат	Ст.св.	Значимість Р	Значення КДФ у центроїдах класів
1	0,535	57,597	3	0,0001	0 - - 0,315
2	-	-	-	-	1 - 2,695

Отримані дані вказують на високу дискримінаційну здатність функції, що також підтверджується відмінностями значень у центроїдах класів.

Знову ж на прикладах співпадіння прогностичного результату ЛДФ із даними проспективного дослідження проведемо перевірку функції на тих же пацієнтах, але для другої комбінації змінних.

Приклад 1: Пацієнт Б., 45 років (без тромбів упродовж року спостереження). Показники гемостазу: Д-д – 76 нг/мл, Н – 0,351 о.о./с, рС – 64 %.

$$\text{ЛДФ}_0 1^* = (0,065 \times 76) + (41,951 \times 0,351) + (0,407 \times 64) - 27,249 = 18,46$$

$$\text{ЛДФ}_1 1^* = (0,160 \times 76) + (46,406 \times 0,351) + (0,377 \times 64) - 36,629 = 15,95$$

Висновок: У пацієнта Б. дана модель також підтверджує його належність до класу «0» та виключає тромботичні ускладнення на даному етапі захворювання.

Приклад 2': Пацієнт Г., 53 роки (тромбоз шунта упродовж першого місяця спостереження). Показники гемостазу: Д-д – 211 нг/мл, Н – 545 о.о./с, рС – 39 %.

$$\text{ЛДФ}_0 4^* = (0,065 \times 211) + (41,951 \times 0,545) + (0,407 \times 39) - 27,249 = 25,20$$

$$\text{ЛДФ}_1 4^* = (0,160 \times 211) + (46,406 \times 0,545) + (0,377 \times 39) - 36,629 = 41,12$$

Примітка: * – номери пацієнтів у матриці.

Висновок: У пацієнта Г., як і у першій моделі, показник $d_0 < d_1$ та висока прогностична вірогідність розвитку тромботичних ускладнень, що підтверджується і другою комбінацією змінних.

Отже, обидві дискримінантні моделі, що базуються на найбільш інформативних молекулярних біохімічних показниках гемостазу, можуть доповнювати одна одну та здатні із високою вірогідністю ($p < 0,0001$) прогнозувати тромбофілічні стани у 92,2 ÷ 93,5 % випадків [161].

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук О. Б. Поширеність тромботичних ускладнень у хворих на ХХН V Д стадії у поєднанні з АГ та їх зв'язок з показниками гемостазу (річне спостереження) / О. Б. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук,

Е. В. Луговської, І. М. Колеснікова // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України (25 – 27 вересня 2019 р., м. Київ). – Київ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України». 2019,Т.26; додаток 1. 20.

- Storozhuk O. B. Discriminant analysis for prognosis of thrombophilia development in patients with stage VD CKD / O. B. Storozhuk, O. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. N. Platonova, L. A. Storozhuk, E. V. Lugovskoy, I. B. Seleznyova, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. 2018;71,9cz.1661-1665.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Як свідчить проведений аналіз літературних джерел, поширеність і захворюваність на ХХН, у тому числі і на пізніх стадіях хвороби, за статистичними даними МОЗ України у даний час стрімко зростає [3]. Відзначається також медична значущість патології нирок, яка визначається важким хронічним перебігом захворювань, соціальними обмеженнями за рахунок швидкої інвалідизації у молодому та зрілому віці, що є неабиякою соціально-економічною проблемою для країни.

Як доводять дані Національного реєстру, станом на початок 2016 року в Україні зареєстровано більш ніж 420 тисяч пацієнтів з ХХН [3]. Серед вказаних пацієнтів близько п'яти з половиною тисяч отримують лікування методом програмного гемодіалізу, що далеко не відповідає потребі хворих у цій процедурі. Тому що кількість нових хворих з нирковою недостатністю в Україні щорічно зростає більш як на чотири тисячі пацієнтів, при цьому за частотою розвитку ХХН VД стадії перше місце серед усіх патологій нирок посідає гломерулонефрит, а тромботичні і геморагічні ускладнення, за рахунок порушень гемостазу, на тлі гломерулонефриту у хворих є досить актуальною проблемою сучасної клінічної нефрології [4].

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення у системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, що сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, як уже було зазначено, більш виражені зміни спостерігаються у системі гемостазу, що сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту [4].

Наукові публікації свідчать, що тромбофілічний синдром як процес внутрішньосудинного тромбогенезу, характеризується системною активацією згортання крові [5, 6, 7], тому виявлення та розроблення ранніх і доступних біохімічних маркерів та параметрів діагностики цього ускладнення покликано запобігти процесу генералізації тромбоутворення. Відомо, що наявність ХХН у

термінальних стадіях суттєво впливає на показники гемостазу, оскільки нирки є одним із продуцентів біологічно активних агентів, а саме: гепарину, урокінази, тканинного активатора плазміногену, тромбoplastину та факторів згортання VII, VIII, IX, X, а також можуть сприяти продукції антитіл до судинного ендотелію, протеїну С та S, тромбомодуліну, гепарин-сульфату тощо [8]. Також відома здатність нирок поглинати та катаболізувати фактор згортання Хагемана (XII) і частково фібриноген [4]. Тому значущість порушень складу крові у хворих з ХХН в патогенезі виникнення вторинних гіперкоагуляційних станів в процесі програмного гемодіалізу не викликає сумнівів [4, 7].

На цей час в клінічній практиці при проведенні програмного гемодіалізу не існує чітких методичних рекомендацій з лабораторної діагностики тромбофілій, які б давали можливість з високою вірогідністю прогнозувати тромботичні ускладнення та проводити адекватні превентивні лікувальні заходи. У зв'язку з цим виникає необхідність включення до алгоритму лабораторних біохімічних досліджень тестів, які б дозволили характеризувати основні ланки системи гемостазу (судинно-тромбоцитарну, коагуляційну, фібринолітичну) та слугували б розробці індивідуальних програм контролю за станом гемостазу [8]. Таким чином, питання пошуку потенційних діагностичних та прогностичних маркерів тромбофілій, у хворих з ХХН VД стадії, серед про- та антикоагулянтних факторів гемостазу є досить актуальним.

За літературними даними, найбільш інформативними лабораторними методами діагностики тромбофілій є специфічні маркери активації коагуляційного каскаду, до яких належать фібриноген (Фг), розчинний фібрин (рФ), Д-димер (Д-д) та функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП) [11, 12, 17, 18, 20, 25, 26, 109]. Природнім антикоагулянтом, що попереджує надмірне утворення фібринового тромбу, рівень тромбіну та впливає на процес фібринолізу є активований протеїн С (рС) [8, 29, 30]. Відомо, що підвищення концентрації рФ та Д-д може свідчити про зростання кількості тромбіну у кров'яному руслі, утворення мономерного фібрину, комплексів фібрину з фібриногеном та розчинного олігомерного фібрину [45, 46, 48, 113]. Тому,

зростання рівня рФ є прогностичним показником активації системи згортання крові, а одночасне його визначення з Д-д може свідчити про баланс між накопиченням рФ та його руйнуванням [23, 42, 47, 49, 110, 114]. Останнє диктує необхідність одночасного визначення концентрацій рФ та Д-д для адекватної оцінки загрози тромбоутворення [10, 11, 12, 13, 14]. Одним із допоміжних ранніх тестів для виявлення тромбофілій є визначення ФНФП, які утворюються у плазмі крові при дії тромбіну на протромбін [17, 18, 19, 20].

У відповідності з метою та завданням дослідження, нами було обстежено 88 хворих з ХХН VД стадії, у яких причиною розвитку ниркової недостатності був гломерулонефрит.

Результати проведених нами досліджень виявили у двох третин хворих високі концентрації рФ, при цьому варто зазначити, що концентрації Д-димеру у загальній групі також збільшувалась, але пропорційного розчинному фібрину достовірного підвищення його рівня у загальній групі, у порівнянні із контрольною, не відмічалось. У той же час концентрація фібриногену у більшості хворих (93,2 %) достовірно зростала, перевищуючи контрольні значення удвічі ($4,16 \pm 0,12$ мг/мл проти $2,20 \pm 0,25$ мг/мл) ($p < 0,001$). При цьому середні значення рівня антикоагулянтного фактору – протеїну С, відносно контрольної групи, помітно знижувались у 56,8 % випадків до нижніх граничних значень ($81,81 \pm 1,67$ % проти $98,9 \pm 7,88$ %) ($p > 0,05$), що свідчить про активацію системи згортання крові та можливу загрозу розвитку тромботичних подій, на що вказують і інші науковці [46, 47, 128, 149, 162]. Так за даними Муравльової Л.Є. з співавт. (2010), у хворих з ХХН уже з I-III стадії захворювання спостерігається збільшення рівня фібриногену, розчинних фібрин мономерних комплексів та компенсаторне підвищення рівня протеїну С без суттєвої реакції Д-д. Натомість автори зазначають, що у хворих з ХХН V стадії рівень Д-д починає зростати, а концентрація рС знижуватись [162]. Аналіз особливостей досліджуваних показників гемостазу залежно від статі засвідчив, що у жінок та у чоловіків спостерігається підвищення рівня розчинного фібрину порівняно із контролем ($p < 0,05$) (61,1 % та 73,1 % випадків відповідно). Крім того, у жінок також спостерігалось паралельне

зростання концентрації Д-димеру, при цьому концентрація Д-димеру у жінок була дещо вищою ніж у чоловіків ($p > 0,05$) та достовірно вищою була частка хворих із концентрацією Д-д > 105 нг/мл, що може вказувати на більш динамічну активність коагуляційної та фібринолітичної ланок гемостазу. Необхідно зазначити, що суттєвих відмінностей рівня фібриногену, протеїну С та ФНФП у жінок та чоловіків не було виявлено. Результати дослідження також показали, що у хворих із діалізним стажем більшим за п'ятнадцять років, спостерігається тенденція до зростання концентрації розчинного фібрину, при цьому у 100 % хворих цієї групи рФ перевищував граничні значення (3,0 мкг/мл) ($p < 0,001$), а у групі від 11 до 15 років був достовірно вищим рівня загальної групи, та групи до 5 років перебування на гемодіалізі ($p < 0,001$) [125]. Паралельно із розчинним фібрином у цій групі хворих також відбувалась помітна тенденція до зростання концентрації Д-димеру у порівнянні з іншими групами, а його частка з рівнем > 105 нг/мл була достовірно вищою. Необхідно також зважати на те, що у групі зі стажем діалізу більше 15 років спостерігається достовірне зниження рС та збільшується частка хворих із дефіцитом цього білку, при високому рівні Фг та значному накопичення ФНФП. Останнє дає привід зараховувати цих пацієнтів до групи потенційного тромботичного ризику. Тобто можливо констатувати, що значний діалізний стаж є потенційно небезпечною складовою у розвитку тромбофілій, на що вказують і інші автори [38, 125]. Відомо, що збережена залишкова функція нирок дозволяє уникати значної ультрафільтрації, зменшувати дозу діалізу і, як результат, запобігати багатьом ускладненням. У групі досліджуваних хворих було виявлено 16 пацієнтів (18,18 %) зі збереженою залишковою функцією нирок. Аналіз отриманих результатів підтверджує факт позитивного впливу ЗФН на показники гемостазу, що повністю співпадає з літературними даними [84, 125]. Так дослідження Сторожук Л.О. з співавт. (2019) свідчить, що показник розчинного фібрину виявився достовірно нижчий у групі зі збереженою ЗФН, у порівнянні із групою відсутньої ЗФН, при цьому спостерігалась тенденція до зменшення частоти підвищення його концентрації вище нормального рівня (50,0 % пороти 72,2 % відповідно). Подібна

направленість змін спостерігалась і по відношенню до Д-димеру, який проявляв тенденцію до зниження в групі зі збереженою ЗФН. У групі зі збереженою ЗФН також достовірно зменшувався рівень фібриногенемії, зростав до нижньої межі норми протеїн С ($p < 0,05$) та зменшувалась його частка з дефіцитом ($pC < 85\%$). [163]. Таким чином, можливо стверджувати, що збережена ЗФН суттєво впливає на показники гемостазу та може виступати у якості позитивного прогностичного чинника у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом.

Встановлено, що серед загальної групи досліджуваних хворих у 72,72 % виявлена АГ, що відповідає літературним даним [56, 57]. Єдиними показниками, які достовірно відрізнялися у хворих з наявною АГ від загальної групи, були рФ та Д-димер, при цьому частка останнього з концентрацією Д-д > 105 нг/мл відмічалась тільки у хворих з АГ, що може вказувати на вищий ступінь тромботичного ризику.

Аналіз отриманих даних дав можливість виділити три групи за показниками рівня розчинного фібрину, а саме: I група пацієнтів, у яких концентрація розчинного фібрину складала до 3,0 мкг/мл ($n = 28$); II група – від 3,0 до 3,9 мкг/мл ($n = 37$); III група – вище 3,9 мкг/мл ($n = 23$).

Як показали дослідження, концентрація розчинного фібрину є досить динамічним показником та може виступати у якості предиктору передтромбозу, що спонукало нас надалі розглядати усі інші показники гемостазу відповідно до трьох груп за концентрацією розчинного фібрину (I група - до 3,0 мкг/мл ($n = 28$); II група – від 3,0 до 3,9 мкг/мл ($n = 37$); III група – вище 3,9 мкг/мл ($n = 23$). Проводячи оцінку змін концентрацій розчинного фібрину у групах можна констатувати, що тільки у 28 хворих (31,8 %) його рівень відповідав нормальним значенням. У подальшому було логічним прослідкувати реакцію інших складових гемостазу у групах із різною концентрацією рФ. Так показник Д-димеру, який по суті має віддзеркалювати процес посттромбозу, достовірно зростав від першої до третьої групи ($p < 0,05 \div 0,01$). Таке підвищення Д-димеру на тлі значного росту концентрації розчинного фібрину необхідно розцінювати як наявний процес фібринолізу, що ще раз констатує можливий

підвищений ризик тромбозу у цієї групи пацієнтів. Останнє підтверджується тенденцією до зменшення співвідношення Д-д/рФ у першій і другій групах у порівнянні з контролем. Зростання співвідношення Д-д/рФ у третій групі необхідно розцінювати як появу мікротромбозів з утворенням дериватів фібрину. При цьому у третій групі хворих (рФ > 3,9 мкг/мл) зафіксована тенденція до зниження концентрації рС. Необхідно зазначити, що у хворих третьої групи спостерігається також достовірне накопичення ранніх маркерів передтромбозу (ФНФП). Враховуючи, що фібриноген є єдиним білком, із якого утворюється фібрин, та характеризує загальний потенціал системи згортання гемостазу, його концентрації мають на пряму відображати концентрації розчинного фібрину і бути співставними з ними. Така думка має підтвердження у досліджуваних хворих, про що свідчать загально високі концентрації фібриногену в усіх трьох групах (93,2 %) і підтверджуються дослідженнями інших авторів [162]. Отримані нами дані свідчать, що у хворих з високим рівнем фібриногену відмічається тенденція до зниження концентрації рС ($p > 0,05$) та достовірне зменшення співвідношення рС/Фг у порівнянні із групою, у якій концентрація фібриногену не перевищувала 3,3 мг/мл ($p < 0,001$). Необхідно підкреслити, що високому потенційному ризику тромбоутворення зовсім не відповідають показники протеїну С, рівень якого у 56,8% хворих нижчий граничних показників, тобто можна констатувати відсутність адекватної пропорційної антикоагулянтної реакції у хворих, які лікуються гемодіалізом, на наявний прокоагулянтний стан, що відповідає літературним даним [126]. Свідченням цього є достовірне зниження співвідношення рС/Фг у групі хворих із концентрацією рС < 85 % та достовірне підвищення у цій групі рівня Д-д.

Як доводять літературні джерела, визначення лише рФ є недостатнім для прогнозування розвитку тромботичних ускладнень [62, 119, 128], тому рекомендовано проводити паралельне визначення і рівня Д-д. За результатами лабораторних даних, Д-д у загальній групі хворих проявляв тенденцію до зниження, натомість у хворих з підвищеним вмістом рФ навпаки – його рівень

зростає. Останнє може бути свідченням деякої активації фібринолізу, так як підвищення рівня Д-д відносно рФ опосередковано вказує на розщеплення фібрину та його депозитів [22, 119]. Разом з тим, у досліджуваних хворих спостерігається дисбаланс між цими показниками, який є суттєвим у чоловіків та у хворих зі стажем гемодіалізу більшим за 11 років, що може бути свідченням неадекватного фібринолізу. Необхідно зазначити, що у всіх групах хворих визначається фібриногенемія, яка також впливає на в'язкість крові, активує процеси агрегації та інші білки системи згортання (фібронектин, колаген, тромбоспондин тощо) [8, 131]. При цьому антикоагулянтна система, яка представлена рС, знаходиться у виснаженому стані з показниками на нижній межі нормальних значень і не асоціюється з прокоагулянтними факторами крові, що підтверджується літературними даними [100, 117]. Так, за даними Ichinose M. з співавт. (2019), у хворих, які перебувають на гемодіалізі спостерігається зниження рівня протеїнів С і S, що сприяє гіперкоагуляції [100]. Отримані дані дають можливість стверджувати, що система запобігання утворенню тромбіну та активації фібринолізу не може бути реалізована у даних хворих у критичній ситуації. Тобто, хворі які перебувають на програмному гемодіалізі постійно знаходяться у зоні високого тромбофілічного (ятрогенного) ризику. Дані літератури свідчать також, що накопичення ФНФП асоціюється зі зниженням рівня рС [17, 18], що повністю підтверджується результатами наших досліджень. Група ж хворих, у яких спостерігалось збільшення рівня ФНФП, мала негативний кореляційний зв'язок з рФ, тобто ФНФП виникають, ймовірно, раніше зростання концентрації рФ, що дає можливість застосовувати цей показник як допоміжний ранній маркер потенційної тромбінемії, що також підтверджується даними літератури [41]. Необхідно зазначити, що накопичення ФНФП, на наш погляд, можливо розглядати з одного боку як потенційно небезпечне явище, що може реалізуватись у коагуляційному каскаді, а з іншого – як захисну реакцію організму, при якій депонується надлишок протромбіну.

Таким чином, прогностична значимість розчинного фібрину як молекулярного маркеру тромбофілій отримала своє підтвердження у проведених нами дослідженнях та підтверджується літературними даними [22, 46, 104, 106].

За даними літературних джерел, одним із сучасних підходів для визначення балансу між системами згортання та фібринолізу є дослідження загального гемостатичного (ЗГП) та фібринолітичного потенціалів (ФП) плазми крові [48]. В основі зазначеного методу лежить аналіз кривої залежності величини поглинання світла згустком при його утворенні та руйнуванні у присутності тромбoplastину і тканинного активатора плазміногену (t-PA) [49]. Проведені нами дослідження свідчать, що параметри гемостатичного потенціалу мають тісний зв'язок з маркерами гемостазу, а саме: рФ, ФГ, рС. При цьому залежно від концентрацій рФ та статі виявляються нові, більш тонкі взаємозв'язки у системі гемостазу [53]. Як свідчать криві згортання плазми крові, процес активації згортання і фібринолізу є більш динамічним у жінок, порівняно з чоловіками. Отримано також підтвердження про значні порушення у системі гемостазу, які обумовлені активацією системи згортання та депресією фібринолітичної ланки, що за літературними даними є ознакою постійної загрози тромботичних ускладнень [53]. Параметри складових гемостатичного потенціалу загальної групи хворих у порівнянні з контролем виявляли тенденцію до збільшення максимальної мутності згустку, зменшення часу його напівруйнування та достовірне скорочення часу існування згустку ($p < 0,001$), величини ж лаг-періодів суттєво не відрізняються у чоловіків та жінок, що вказує на близьку за швидкістю активацію внутрішнього шляху згортання, утворення тромбіну і формування протофібрил [49]. До того ж, можна відмітити достовірне збільшення максимальної мутності згустку у жінок та тенденцію до подовження часу його напівруйнування порівняно з чоловіками, що може свідчити про більшу товщину фібрил у згустках жінок [49], а також про більш значну активацію фактору згортання XIIIа та включенням інших білків у згусток [135]. При цьому час існування згустку у загальній групі

достовірно скорочується, що може бути результатом прекодиціонування системи гемостазу в умовах постійного мікротромбоутворення або за рахунок зниження α 2-антиплазміну, ковалентно зв'язаного зі згустком [135]. При цьому, загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) у жінок достовірно переважав такий у чоловіків ($p < 0,01$). Зміни ж фібринолітичного потенціалу (ФП) характеризувались достовірним подовженням часу фібринолізу у загальній групі ($p < 0,01$) та тенденцією до його подовження як у чоловіків, так і у жінок. На наявність низької фібринолітичної активності у хворих з ХХН вказують і інші дослідники [162]. Виявлені нами деякі особливості параметрів згортання у жінок, на наш погляд, можуть бути пов'язані із більшою величиною згустку і дещо відмінною структурою сформованої фібринової сітки за рахунок включення до структури фібрил у жінок додаткових білків, а саме: фібрoneктину, плазміногену, t-Ра, α 2-антиплазміну тощо [49, 136, 137]. Результати досліджень виявили також позитивний вплив на показники гемостазу збереженої залишкової функції нирок (ЗФН), належного рівня рС та негативний – високої концентрації рФ, Фг і терміну перебування на гемодіалізі більше 15 років, що повністю підтверджується даними літератури [4, 125]. Так встановлено, що показники згортаючого потенціалу у хворих зі збереженою ЗФН є нижчими ніж у групі хворих за відсутньої ЗФН. При цьому фібринолітичний потенціал при збереженій ЗФН наближається до значень контрольної групи та достовірно нижчий ніж у групі із відсутньою ЗФН, що може вказувати на значне покращення процесів фібринолізу у групі хворих зі збереженою ЗФН. Необхідно зазначити, що спостерігається також вірогідна негативна кореляційна залежність ($r = - 0,25$) між ФП та ЗФН. Останнє свідчить, що відсутність залишкової функції нирок призводить до подовження часу фібринолізу, що підтверджується дослідженнями Nuns G. R. зі співавт. [104]. Визначено, що у групі хворих, які перебувають на гемодіалізі більше 5 років, відмічалась тенденція до зростання показників ФП, яке у групі зі стажем гемодіалізу від 6 до 10 років було достовірним, що вказує на процеси виснаження та дисбалансу коагуляційної та фібринолітичної складової

гемостазу. При цьому визначалась вірогідна пряма помірна кореляція між стажем діалізу хворих та ФП ($r = 0,36$). Таким чином, клінічна характеристика та перебіг захворювання є одним із чинників у даної категорії хворих, що впливає на стан ланок згортання та фібринолізу. Результати проведеного аналізу величин параметрів гемостатичного потенціалу і концентрацій маркерів системи гемостазу та результати парного кореляційного аналізу величин цих параметрів у попередньо визначених групах, в залежності від концентрації у плазмі крові розчинного фібрину (відображення ступеню активації гуморальної системи гемостазу), фібриногену, Д-димеру, протеїну С та ФНФП, дозволили виявити приховані між ними зв'язки. Так у групі хворих із рівнем Фг вищим за 3,5 мг/мл, при значній дисперсії отриманих результатів, спостерігалась тенденція до зростання згортаючого та фібринолітичного потенціалів у порівнянні із групою, у якій Фг знаходився у межах норми. При цьому загальногемостатичний потенціал демонстрував достовірне зростання, сприяючи подовженню фібринолізу, що свідчить про негативний вплив високих концентрацій Фг на параметри гемостазу. При порівнянні параметрів гемостазу у групах хворих із нормальним та пониженим рівнем рС з'ясувалось, що при нормальних концентраціях рС спостерігалась тенденція до зниження ЗП, ЗГП та відносній нормалізації ФП, тоді як на тлі низьких концентрацій рС параметри ЗП і ФП достовірно зростали ($p < 0,01$). Необхідно також зазначити, що між найнижчими показниками рС та параметрами гемостазу відмічається вірогідний негативний зв'язок ($r = - 0,22 \div - 0,28$). Тобто, на наш погляд можливо думати, що процеси коагуляції та фібринолізу *in vitro* залежні від рівня природного антикоагулянту рС у плазмі крові, на що звертають увагу також інші науковці [162].

Отримані результати також свідчать, що концентрація рФ суттєво впливає на параметри гемостатичного потенціалу плазми крові хворих, так при рівні рФ, що перевищує 3,0 мкг/мл, спостерігалось достовірне зростання ЗП, ЗГП та ФП, яке ще більше зростає у категорії пацієнтів із концентрацією вищою за 3,9 мкг/мл. Необхідно зазначити, що стосовно осіб із найнижчим

рівнем рФ спостерігається вірогідна кореляція із ЗП ($r = 0,20$) та ФП ($r = 0,23$). Оцінка параметрів гемостатичного потенціалу залежно від рівня ФНФП не виявила суттєвих змін параметрів ЗП як у групі хворих із рівнем накопичення ФНФП $> 110\%$, так і ФНФП $< 110\%$. При цьому, у обох групах спостерігалось достовірне підвищення ФП відносно контрольної групи, що можливо пов'язати із активацією частки протромбіну і, як результат, утворенням більшої кількості тромбіну у плазмі крові. Разом із тим, не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між параметрами гемостазу та ФНФП, що ще раз доводить про неоднозначні та досить ранні зміни цього показника у процесі коагуляції.

Результати дослідження свідчать, що системи коагуляції і фібринолізу активуються при зростанні концентрації розчинного фібрину вище 30% , який, як відомо, є транспортером тромбіну у кров'яному руслі [147, 148], що дозволяє останньому дисоціювати у системі мікроциркуляції (за допомогою іонів натрію) та зв'язуватись із інтегральним мембранним білком – тромбомодуліном, активуючи протеїн С [149].

Таким чином можливо ще раз підтвердити той факт, що рФ, як високомолекулярний продукт, що утворюється під дією тромбіну, а концентрація якого є свідченням порушення динамічної рівноваги у функціонуванні системи згортання та фібринолізу, може бути досить ефективним маркером контролю гемостазу за умови комплексного його визначення із іншими похідними розщеплення фібрину/фібриногену та з урахуванням параметрів згортаючого потенціалу.

Результати проведених досліджень також на клінічних прикладах доводять, що запропонований нами фібринолітичний коефіцієнт, який враховує дані співвідношень молекулярних маркерів та параметрів гемостазу, дозволяє у простий спосіб визначати еквівалентні відношення між розчинним фібрином та Д-димером і з урахуванням ФП прогнозувати тромботичні ускладнення у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом [53, 152].

З літературних даних відомо, що термінальна стадія ХХН є одним із чинників коморбідності, які тісно пов'язані між собою та значно погіршують

прогноз у даної категорії хворих [55, 56, 57, 58, 59, 60]. Оскільки запалення і гемостаз є взаємопов'язаними процесами, а гемодіаліз ініціює запальну реакцію та активацію коагуляційного каскаду, то особливої уваги у патофізіологічних механізмах прогресування ХХН надається цитокінам та їхній аномальній продукції і гіперсекреції [64, 86, 87]. При цьому, показники гострого запалення на тлі хронічного процесу та їхній вплив на гемостаз вивчені недостатньо, у той час, як процес гострого запалення може бути однією із перших ланок у патогенезі тромбофілій. СРБ – білок гострої фази, яка характеризується зміною проникності судин, модифікацією процесів метаболізму із залученням у процес імунної, ендокринної, нервової, серцево-судинної та інших систем. Так, за літературними даними підвищення рівня СРБ вище 10 мг/л у діалізних хворих призводить до зростання смертності у 3,5 рази за п'ять років спостереження і є прогностично небезпечним показником за відсутності його зниження після діалізу [52, 89, 90]. У нашому дослідженні оцінка швидкої фази запалення за кількісним визначенням СРБ у хворих ХХН VД стадії засвідчила, що у 18,2 % пацієнтів цей показник значно перевищував контрольні та середні значення загальної групи. Дослідження деяких авторів вказують на несприятливий прогноз щодо виникнення венозного тромбозу у хворих з ХХН V стадії, при одночасному підвищенні Д-д, Фг, та СРБ і зниженні рівня рС [162]. Як показали результати дослідження, середній термін перебування на гемодіалізі у хворих з високими показниками СРБ не відрізнявся від усієї групи і становив $7,8 \pm 0,9$ роки. При порівнянні показників та параметрів гемостазу групи з нормальними показниками СРБ із групою, у якій концентрації СРБ були вищими за 12 у.о., було встановлено збільшення рівня фібриногену, концентрація якого зростала на 18,4 % ($4,76 \pm 0,34$ проти $4,02 \pm 0,13$ мг/мл). Також варто зазначити тенденцію до підвищення рівня Д-димеру ($84,9 \pm 20,71$ проти $73,2 \pm 7,71$ нг/мл) та протеїну С ($84,1 \pm 3,64$ проти $81,3 \pm 1,87$ %), що можна розцінювати як спробу активації системи фібринолізу та антикоагуляції у відповідь на збільшення концентрації фібриногену. Останнє може також свідчити, що наявність гострого запалення ще більш активує один із важливих

компонентів гіперкоагуляції – глікопротеїн фібриноген, який є єдиним білком гострої фази згортання. Ще одним поясненням збільшення рівня фібриногену може бути те, що він є також джерелом утворення фібринопептидів із протизапальною дією, що має своє підтвердження в літературних джерелах [90]. На тлі запального процесу спостерігались достовірні зміни і параметрів гемостазу, так згортаючий потенціал достовірно збільшувався на 56,6 % порівняно із контрольною групою та на 40,0 % порівняно із загальною групою, а загальногемостатичний потенціал на 39,9 % та 35,3 % відповідно, що вказує на високу схильність плазми крові до згортання. Паралельно зі збільшенням згортаючого та загальногемостатичного потенціалів спостерігалось достовірне подовження часу фібринолізу порівняно із контролем (на 70,1 %), а також тенденція до його подовження у порівнянні із загальною групою (на 26,3 %) і групою з рівнем СРБ < 12 у.о. (на 34,1 %). Вказані зміни гемостазу підтверджують думку про відсутність адекватної фібринолітичної реакції у даної групи хворих на підвищення згортаючого потенціалу плазми крові у відповідь на запалення.

Аналіз кореляційних зв'язків у осіб з високим рівнем СРБ із маркерами та параметрами гемостазу, виявив вірогідні зв'язки із ФГ ($r = 0,22$), ЗП ($r = 0,48$), ЗГП ($r = 0,43$) та ФП ($r = 0,27$), тоді як із рФ та протеїном С асоціативних зв'язків не прослідковувалось. Така динаміка кореляційних співвідношень, на наш погляд, досить логічно вписується у стан потенційної гіперкоагуляції на тлі пригнічення антикоагулянтної ланки та процесів фібринолізу. Відсутність же кореляції СРБ з розчинним фібрином на цьому етапі коагуляційного процесу цілком зрозуміла, оскільки відбувається процес його полімеризації (утворення мікрозгустків в мікроциркуляторному руслі) [53]. Отже, наявність швидкої фази запалення у хворих з ХХН VД стадії досить суттєво впливає на показники системи гемостазу та ще більше посилює перевагу гіперкоагуляційних процесів, що має своє підтвердження і у літературних джерелах, які свідчать про погіршення прогнозу у хворих з високим рівнем СРБ та зростання смертності у даної категорії пацієнтів [88, 89, 90]. У нашому дослідженні за

рівнем концентрації паратгормону (ПГ) хворі розподілилися наступним чином: 24,6 % (n = 14) склали групу з нормальними показниками (до 132 пг/мл), у 50,9 % (n = 29) концентрація паратгормону відповідала значенням 132 ÷ 630 пг/мл, а показники інших хворих розташувались у діапазоні від 630 пг/мл (24,6 %) і вище. Залежно від рівня ПГ достовірно змінювались і деякі показники системи гемостазу. Такі зміни характеризувались підвищенням рівня Фг і рФ та зижненням рС. Такий феномен можна пояснити участю іонів кальцію у коагуляційному каскаді. Так відомо, що фібриноген має три центри зв'язування кальцію високої афінності та декілька слабкої [8], тому рівень іонізованого кальцію, який змінюється під дією високих концентрацій паратгормону, може впливати на певному відрізку часу на процес перетворення фібриногену під дією тромбіну у фібрин. Враховуючи, що процес коагуляції закінчується утворенням фібринового тромбу, у якому полімеризація фібрину відбувається за участі іонів кальцію та XIIIа фактору згортання, логічно припустити, що в умовах гіпокальціємії цей процес сповільнюється і, як результат, концентрація розчинного фібрину впродовж більшого часу залишається високою, що жодним чином не зменшує ризику тромбоутворення. Також необхідно зазначити, що підвищення концентрації розчинного фібрину у групі хворих із вмістом паратгормону вище 630 пг/мл не призводить до симетричного підвищення концентрації Д-димеру. При цьому, залишаються незмінно низькими рівні протеїну С при тенденції до підвищення вмісту фібриногену у групі із рівнем паратгормону вищим за 630 пг/мл порівняно із групою, у якій концентрація паратгормону не перевищувала 132 пг/мл. Високі рівні ПГ у даних хворих тісно асоціюються із концентрацією рФ ($r = 0,51$). Необхідно також зазначити, що у групі з рівнем паратгормону вищим за 630 пг/мл спостерігається чітка тенденція щодо подовження часу фібринолізу *in vitro*, відносно групи хворих із концентрацією до 132 пг/мл (з $99,7 \pm 14,7$ о.о./с до $105,5 \pm 12,8$ о.о./с відповідно) ($r = 0,14$). При цьому у загальній групі хворих, не залежно від статі, середній рівень іонізованого кальцію відповідав показникам норми ($1,16 \div 1,32$ ммоль/л). Разом із тим, у 24 хворих (41,7 %) спостерігалось зниження

концентрації кальцію нижче належних значень. Показники ж іонізованого фосфору у 41 хворого (69,5 %) були значно вищі від граничних рівнів ($0,87 \div 1,45$ ммоль/л), що відповідає результатам досліджень інших авторів [65]. За нашими даними у хворих з підвищеною концентрацією фосфору спостерігалось достовірне зростання рівня фібриногену, що частково можливо пов'язати із запальним процесом, який супроводжується гіперфосфоремією та достовірне зниження рС. Отримані результати повністю відповідають даним літератури [78, 79], у яких вказується на значне підвищення рівня фосфору і паратгормону у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, що не залежить від статі та наявності у таких хворих асоціативних зв'язків між рівнем паратгормону та фосфору [141]. Останнє можливо пов'язати з ретенцією фосфатів та зниженням афінності Ca^{++} до кальцій чутливих рецепторів прищитовидних залоз [79]. Визначення взаємозв'язків параметрів гемостатичного потенціалу з рівнями іонізованого Ca^{++} та P^{++} свідчать, що підвищення рівня P^{++} та зниження концентрації Ca^{++} , як і їх поєднання, призводить до достовірного подовження фази фібринолізу, а низький рівень Ca^{++} негативно асоціюється із подовженням фібринолітичного процесу ($r = -0,22$).

Таким чином, у хворих з ХХН VД стадії відбуваються значні порушення у системі мінерального обміну, які призводять до гіперфосфоремії у 69,5 % хворих, гіпокальціємії у 41,7 % та вторинного гіпаратиреозу у 75,4 %, що має вплив на показники гемостазу. Не виключено, що високі концентрації паратгормону (вище 630 пг/мл) у поєднанні із гіперфосфоремією, підвищеним рівнем фібриногену, подовженням фази фібринолізу та зниженням концентрації рС, можуть бути передвісниками тромбозів.

Отримані нами дані свідчать, що супутня патологія у вигляді будь-якого гепатиту чи їх поєднання значно ускладнює перебіг основного захворювання, посилюючи процеси інтоксикації та хронічного запалення [93, 94, 95, 96, 97, 98, 99]. Як свідчать літературні дані, у хворих які перебувають на гемодіалізі понад п'ять років виявлення антитіл до гепатиту С становить більше 45 %, а до

гепатиту В – 16 % і ці показники збільшуються пропорційно терміну перебування на такому лікуванні [58, 103]. Водночас, у літературі відсутні однозначні дані щодо впливу на показники гемостазу у хворих, які лікуються гемодіалізом, інфікованості вірусними гепатитами. Разом із тим доведено, що білково-синтетична функція печінки у хворих на гемодіалізі погіршується і гепатити додають свого негативного впливу на цей процес, порушуючи посттрансляційне γ -карбоксилювання вітамін К-залежних білків. Варто зазначити, що доведеним фактом є те, що зниження рівня функціональної активності окремих вітамін К-залежних факторів при ушкодженні печінки різне і обумовлене неоднаковою швидкістю як розпаду, так і їх синтезу у печінці [8, 97]. Аналогічні дані представлені у дослідженнях Trotter J. F. [97]. Останнє визначає, яка саме ланка гемостазу буде переважати: про- чи антикоагуляційна [8]. Встановлено, що серед обстежених хворих, які перебувають на гемодіалізі (термін від 1 до 20 років) у 29,5 % виявлено антитіла до гепатиту В або С, а ще 4,5 % мають асоційований В + С гепатит. Як уже було визначено раніше, рівень розчинного фібрину у загальній групі хворих на гемодіалізі достовірно перевищував його концентрації у контрольній групі. Оцінка ж рівня розчинного фібрину у групі інфікованих засвідчилала стабільно високі його концентрації та тенденцію до зростання у хворих на асоціацію гепатитів В та С. Антикоагулянтна активність протеїну С, як одного із основних фізіологічних бар'єрів тромбозу, достовірно знижувалась відносно неінфікованої групи із $83,8 \pm 1,74$ % до $69,9 \pm 6,06$ % тільки у групі інфікованих на гепатит В. Останнє можливо пояснити пригніченням антикоагулянтної ланки гемостазу у хворих на гепатит В, що пов'язано зі специфічною дією вірусу на білково-синтетичну функцію печінки. Вказані зміни необхідно розцінювати як активацію системи згортання, оскільки вони відбувалися на тлі достовірного зниження концентрації рС, а високий рівень розчинного фібрину є одним із ранніх молекулярних маркерів схильності до тромбозу. Разом із тим, цікавим є порівняльний аналіз між вмістом розчинного фібрину та накопиченням Д-димеру, який, за логікою, мав би підвищуватись паралельно. Натомість рівень

Д-димеру достовірно не змінюється у жодній із груп, демонструючи лише тенденцію до зростання у групі із гепатитом С, що може вказувати на недостатню фібринолітичну активність плазми крові у даної категорії хворих. Підтверджує цей факт і тенденція до подовження фібринолізу у обох групах інфікованих хворих. Параметри гемостатичного потенціалу у даної категорії хворих вказують на тенденцію до подовження фази фібринолізу, особливо у групі асоційованого ураження гепатитом С та В. Отже, інфікованість на гепатити В та С хворих з ХХН VД стадії сприяє активації факторів згортання крові і пригніченню її антикоагулянтних властивостей (характерно для гепатиту В) та тенденції до подовження фібринолізу для обох груп.

Таким чином, коморбідність у досліджуваних хворих не є мононозологічною і, як правило, включає декілька захворювань, а найбільш частими є синтропічні ушкодження, які належать до групи «ускладнених коморбідних захворювань», що відповідає літературним даним [55, 77, 156]. Необхідно зазначити, що основна маса коморбідних станів у хворих, які отримують ниркозамісну терапію, прямо чи опосередковано поєднані із системою гемостазу. Доведено, що порушення системи гемостазу є одним із основних патологічних станів, які супроводжують ХХН [4]. На наш погляд, тромбофілії у даної категорії хворих є одним із ускладнених коморбідних станів, так як усі розглянуті синдроми та захворювання, у тій чи іншій мірі, погіршують антикоагулянтну та фібринолітичну функцію організму; запальний процес через посилення коагуляції, пов'язаної зі зростанням концентрації фібриногену [88, 89, 90], гіперпаратиреоз через зростання рівня фібриногену та розчинного фібрину, гепатит В через пригнічення синтезу протеїну С, а гепатити В і С у зв'язку з тенденцією до подовження фібринолізу та підвищення концентрації рФ [156, 159, 160, 164]. Тому комплексна оцінка стану гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, ускладненої коморбідними захворюваннями, дозволяє виявляти порушення у системі про- та антикоагуляції та індивідуально контролювати ефективність лікування пацієнтів, що стосується групи дуже високого тромботичного ризику.

Для оцінки основних факторів про- та антикоагуляції як можливих предикторів тромбофілій, було проведено динамічне спостереження за обстежуваними хворими упродовж одного року. За цей період фіксувались усі клінічні прояви тромбозу, а саме: тромбоз судинного доступу, гострий коронарний синдром, цереброваскулярні захворювання (транзиторні ішемічні атаки, інсульти), оклюзії периферійних артерій, тромбоз сітківки, тромбоз глибоких вен тощо. Протягом річного спостереження тромботичні ускладнення виявлені у 14 хворих з ХХН VД стадії, що складає 15,9 % від усіх обстежених, а саме: у 7 хворих відбувся тромбоз венозного доступу, у одного хворого – тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і ще у двох хворих стався інсульт, що закінчився летально. Необхідно зазначити, що у чотирьох хворих із 14 спостерігались паралельно з тромбозом венозного доступу тромбози судин сітківки, а у чотирьох – повторні тромбози венозного доступу. Таким чином, у 14 хворих мало місце 18 тромботичних ускладнень, що склало 20,45 % відносно всіх обстежених. Серед вказаних хворих усі страждали на артеріальну гіпертензію, а кількість жінок із тромбозами дещо переважала над кількістю чоловіків (9 проти 5). Середній вік хворих із тромботичними ускладненнями складав $43,7 \pm 3,8$ роки, а термін перебування на програмному гемодіалізі $5,5 \pm 1,7$ роки. Останнє свідчить, що ні вік хворих, ні термін перебування на гемодіалізі достовірно не впливали на розвиток тромботичних ускладнень. За даними дослідження, у хворих з ХХН VД стадії із тромботичними ускладненнями спостерігалось достовірне зростання рівня розчинного фібрину, у порівнянні із групою без тромботичних ускладнень. Необхідно зазначити той факт, що концентрація Д-димеру, яка мала тенденцію до зниження у групі без тромбозів, у хворих із тромбозами достовірно зростала, що вказує як на утворення згустків, так і на активацію фібринолітичних процесів. Разом із тим, фібринолітичний коефіцієнт (Фк), який ілюструє та доповнює еквівалентні співвідношення Д-димеру із розчинним фібрином, свідчить про недостатній рівень фібринолізу. Так показник Фк достовірно (більш ніж у два рази) перевищував значення у хворих без тромбозів, що вказує на значну депресивність фібринолітичних процесів. Свідченням цього є також тенденція

до зростання показників згортаючого і загального гемостатичного потенціалів та подовження часу фібринолізу у хворих з тромбозами. Варто зазначити, що у хворих із тромботичними ускладненнями, рівень фібриногену залишався у два рази вищим за контрольні показники, але не відрізнявся достовірно від групи хворих у яких не було тромботичних ускладнень. Щодо природної антикоагулянтної активності, яка оцінювалась за рівнем протеїну С, то у цій групі хворих спостерігалось достовірне зниження його концентрації, у порівнянні із групою без тромбозів. Тобто, у хворих з ХХН VD стадії із тромботичними ускладненнями загальний антикоагулянтний потенціал перебуває у «виснаженому» стані, що сприяє прокоагулянтним процесам на тлі недостатньої фібринолітичної активності. Останнє твердження повністю відповідає дослідженням інших авторів [162]. Для вивчення молекулярних факторів та параметрів гемостазу можливого тромботичного ризику у досліджуваних хворих були відібрали лише ті, зв'язок яких з тромботичними ускладненнями виявився найвищим. До таких факторів належать високі рівні рФ (вище 4,0 мкг/мл), збільшення концентрації Д-д (вище 97 нг/мл) та дефіцит рС (нижче 71 %). До уваги брались значення цих показників вище/нижче 75 перцентилу. Цікавим є той факт, що усі хворі з поєднанням порушень у системі гемостазу у яких спостерігались тромботичні ускладнення упродовж року, мали вторинну артеріальну гіпертензію, тоді як у групі з відсутнім поєднанням ризиків вона спостерігалась лише у 68,2 % випадків. Збережена ж ЗФН у групі пацієнтів із тромбозами мала місце лише у одного хворого, проти десяти хворих у групі з відсутніми ризиками. Необхідно зазначити, що при нормальних показниках концентрації рФ тромботичних ускладнень не спостерігалось, як і при концентрації меншій за 4,0 мкг/мл. При поєднанні ж двох і трьох факторів ризику спостерігалось достовірне збільшення пацієнтів з тромбозами (до 63,6 % та 100 % відповідно). При цьому не відмічалось достовірного впливу віку, статі та рівня гемоглобіну на частоту тромботичних ускладнень. Оцінка параметрів гемостазу у хворих із тромбозами показала, що ЗП та ЗГП у хворих з трьома факторами ризику мали тенденцію до зростання, а ФП був достовірно подовженим, що характеризує недостатню фібринолітичну

здатність плазми крові у даних пацієнтів та активацію процесів згортання. Всі вище приведені дані з високою вірогідністю характеризують тромбофілічні стани, які спостерігались у досліджуваних хворих.

Для підвищення ефективності прогнозування тромботичних станів у досліджуваній категорії хворих, були створені дискримінантні математичні моделі на базі сукупності основних біохімічних показників, до яких ввійшли ті, що мали зв'язок із розвитком проспективно доведеного прогнозованого ускладнення у вигляді тромбозу (за період одного року спостереження). Як показало дослідження, дискримінантні моделі, що базуються на найбільш інформативних молекулярних біохімічних показниках та параметрах гемостазу (рФ, Д-д, рС, Н), доповнюють одна одну і з високою вірогідністю прогнозують тромбофілічні стани у 92,2 ÷ 93,5 % випадків у даній категорії хворих.

Підсумовуючи отримані результати зазначимо, що проведені дослідження дозволили вивчити та обґрунтувати прогностичну цінність про- та антикоагулянтних факторів та параметрів гемостазу як можливих предикторів тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії, які отримують лікування методом програмного гемодіалізу.

ВИСНОВКИ

У роботі вивчено та обґрунтовано діагностичну та прогностичну цінність про- та антикоагулянтних факторів гемостазу як предикторів тромбофілій у хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) VД стадії, які отримують лікування програмним гемодіалізом.

1. порушення у системі гемостазу виявляються у 95,5% хворих з ХХН VД стадії. Найчастіше зустрічаються збільшення концентрації розчинного фібрину (68,2 %), гіперфібриногенемія (64,7 %), дефіцит протеїну С (56,8 %), накопичення функціонально неактивних форм протромбіну (45,5%), рідше високі рівні Д-димеру (19,3 %). Зазначені порушення частіше виявляються у хворих із відсутньою залишковою функцією нирок та значним терміном перебування на гемодіалізі (більше 11 років) і менше асоційовані зі статтю і віком пацієнтів, а також мало залежні від ступеню анемії.

2. Рівні розчинного фібрину досить тісно асоційовані із концентрацією Д-димеру ($r = 0,39$) та мають помірні негативні зв'язки із ФНФП ($r = - 0,24$) ($p < 0,05$). За концентрації рФ вище 3,9 мкг/мл спостерігається достовірне зростання Д-д як у чоловіків, так і у жінок ($p < 0,05 \div 0,001$). При цьому, співвідношення Д-д/рФ достовірно зменшується ($p < 0,05$), як і співвідношення рС/Фг ($p < 0,001$). ФНФП за протромбіно-екамуліновим співвідношенням у 45,5 % хворих вищі 2,4 мкг/мл та не мають кореляційних зв'язків із Фг, Д-д та рС. Накопичення ФНФП у пацієнтів із високим рівнем рФ свідчить про наявність активації системи згортання крові, а відсутність тісних асоціативних зв'язків між показниками передтромбозу та післятромбозу, вказує на наявність ще збереженого потенціалу антикоагулянтної системи зсідання крові у хворих з ХХН VД стадії.

3. У хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі має місце вірогідне зростання ФП (на 37,4 %) і тенденція до зростання ЗП та ЗГП. Стан же ЗП, ЗГП та ФП є вищим (від 19,9 % до 25,8 %) у жінок, ніж у чоловіків і зростає (від 21 % до 39 %) зі збільшенням тривалості захворювання

та відсутньою ЗФН. При цьому, між параметрами ЗП, ЗГП та ФП та молекулярними маркерами гемостазу встановлюються вірогідні асоціативні взаємозв'язки, найвищими вони є із рівнем Фг ($r = 0,39 \div 0,44$) ($p < 0,05$), помірні – із рФ ($r = 0,20 \div 0,23$) ($p < 0,05$) та помірні негативні із дефіцитом рС ($r = -0,22 \div 0,28$) ($p < 0,05$) і не мають зв'язку із Д-димером та ФНФП.

4. У 18,2 % хворих з ХХН VД стадії зафіксовано достовірне збільшення концентрації СРБ, 74,5 % паратгормону, 69,5 % зафіксована гіперфосфореція, у 42,4 % гіпокальціємія і у 29,5 % виявлені антитіла до гепатиту В та С. При цьому, високі рівні СРБ асоціюються з гіперфібриногенемією та зростанням активності ЗП та ЗГП плазми кпріві ($r = 0,22 \div 0,48$) ($p < 0,05$), високі рівні паратгормону зі зростанням концентрації рФ ($r = 0,51$) ($p < 0,01$), гіперфосфореція з гіперфібриногенемією, а гепатит В з дефіцитом протеїну С. Поєднання ж дефіциту кальцію та гіперфосфореції, як і вірусних гепатитів В та С, достовірно не посилювало порушень коагулянтної та антикоагулянтної складової системи крові.

5. У хворих з ХХН VД стадії, які мали тромботичні ускладнення, вірогідно від 2 до 6 разів частіше виявляються високі рівні рФ, Д-д та низькі концентрації рС, а також достовірно подовжується час фібринолізу. При цьому, наявність кількох порушень у системі гемостазу супроводжується достовірним збільшенням частки хворих з тромбозами, тенденцією до більш ранньої їх маніфестації та достовірним зростанням (у 2,4 рази) Фк, у порівнянні із загальною групою.

6. Розроблені математичні моделі на базі дискримінантного аналізу здатні з високою вірогідністю ($p < 0,0001$) ($92,2 \% \div 93,5 \%$) прогнозувати тромбофілічні стани за даними визначених найбільш інформативних біохімічних показників та параметрів гемостазу (рФ, Д-д, рС, Н) у хворих з ХХН VД стадії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В клінічній практиці у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом слід враховувати, що тромбофілічний ризик суттєво зростає при одночасному поєднанні кількох порушень в системі гемостазу, і у хворих з наявністю двох та більше таких порушень достовірно частіше зустрічаються тромботичні ускладнення. При цьому прогностично найбільш несприятливим є поєднання високих рівнів розчинного фібрину, Д-димеру та дефіциту протеїну С.

2. Як інтегральний показник стану гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, можливо застосовувати фібринолітичний коефіцієнт:

$$\Phi_k = r\Phi_{\text{контр.}/\text{Д-Дконтр.}} : r\Phi_{\text{пац.}/\text{Д-Дпац.}} : \Phi\text{П}_{\text{контр.}}/\Phi\text{П}_{\text{пац.}},$$

при значеннях якого від > 1 вірогідність тромбозу зростає, а показник Φ_k , що перевищує 2,4, є критичним.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pippias M, Kramer A, Noordzij M, Afentakis N, Alonso R de la Tore, Ambuhe PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association Registry Annual Report 2014: a summary. 2017 Apr.;10(2,1):154-69.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 – 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2016;380(9859):2095-3016.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2015 – 2016 роки. Статистичний довідник МОЗ України. Київ: ДЗ Центр медичної статистики МОЗ України. 2017; 325 с.
4. Мельник АА. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек. Новости медицины и фармации в Украине. 2016;9(583):24-31.
5. Solymoss S. Postthrombotic syndrome: simple prevention. Blood.2018Nov22;132(21):2216-2217.
6. Mannucci PM, Nobili A. Multimorbidity and polypharmacy in the elderly: Lessons from REPOSI. Intern Emerg Med.2014Oct;9(7):723-34.
7. Воробьев АИ, Андреев ЮН, Баркаган ЗС, Буланов АЮ. Руководство по гематологии. 3 изд. Т.3; М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.
8. Волков ГЛ, Платонова ТН, Савчук АМ, Горницкая ОВ, Чернышенко ТМ, Краснобрыжа ЕМ. Современные представления о системе гемостаза. Киев: Наукова думка; 2005. 292 с.
9. Dohlback B. Novel insights into the regulation of coagulation by factorV isoforms, tissue factor pathway inhibitor and protein S. J Thromb Haemost.2017jul;15(7):1241-1250.

10. Богачева НВ, Гарсия ДГ, Верин АД. Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия. Биохимия. 2002;676(1):88-89.
11. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. Crit Care Med. 2010Feb;38(2 Suppl):518-25.
12. Bokarewa MI, Morrisey JH, Tarkowsky A. Tissue factor as a proinflammatory agent. Arthritis Res. 2002;4:190-195.
13. Brummel-Ziedins KE, Vossen Y, Butenag S, Mann KG, Rosendaal FR. Trombin generation profiles in deep venous thrombosis. J Tromb Haemost. 2005nov;3(11):2497-505.
14. Petrich BG, Marchese P, Ruggeri ZM, Spiess S, Rachel AM, Ye F, et al. Talin is required for integrin-mediated platelet function in haemostasis and thrombosis. J Exp Med. 2007;204(13):3103-3111.
15. Кропачева ЕС, Землянская ОА, Добровольский АП, Панченко ЕП. Клинические факторы и уровень антикоагуляции определяющие развитие быстрой потери почечной функции у пациентов, длительно принимающих варфарин (5-летнее проспективное наблюдение). Атеротромбоз. 2018;1:107-121.
16. Tomokijo K, Kamikubo Y, Hanada T, Araki T, Nakatomi Y, Ogata Y, et al. Von Willebrand factor accelerates platelet adhesion and thrombus formation on a collagen surface in platelet-rich blood under slow conditions. Blood. 2005;105(3):1072-1084.
17. Liylen HR. Elements of the fibrinolytic system. / H. R. Liylen // Ann NY Acad Sci. 2006; 936(1): 226-236.
18. Colet JP, Allali Y, Tanguy ML, Silvain J, Ankri A, et al. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006Nov;26(11):2567-73.
19. Жук ПМ, Хусейн АС, Лазаренко ЮВ, Фомин АА. Прогностическое значение Д-димера в диагностике тромбоза глубоких вен нижних

- конечностей в травматологической практике. Вісник ВНМУ. 2010;14(1):207-209.
20. Hosaka A, Mijata T, Aramoto H, Shigematsu H, Nakasawa T, Okamoto H, et al. Clinical implication of plasma level of soluble fibrin monomer – fibrinogen complex in patients with abdominal aortic aneurysm. *JVasc Surg.*2005;42(2):200-5.
 21. Луговської ЕВ, Комісаренко СВ, Платонова ТМ, Рубленко АМ, Фіщенко ВО, Колеснікова ІМ, Визначення вмісту розчинного фібрину та Д-димеру для прогнозування тромботичних ускладнень за ендопротезування кульшового суглоба. *Лаб діагностика.* 2013;2(64):3-8.
 22. Комісаренко СВ, Луговський ЕВ, Колеснікова ІМ, Співак МЯ, Грищенко ПГ, Ганова ЛО, Луговська НЕ, Литвинова ЛМ, Ляшко КД, Костюченко ОП, Позняк ТА, Гоголінська ГК, Ковтонюк ГВ, Терещенко МІ, винахідники; Інститут біохімії ім. ОВ Палладіна НАН України, патентовласник. Тест-система імуноферментна для кількісного визначення розчинного фібрину в плазмі крові людини. Патент України № 69283. Бюл 8, 2012 квіт. 25.
 23. Hockfield S, Carlson S, Evarts C, Levitt P, Silberstein L. Selected methods for Antibody and Nucleic acid Probes (Molecular Probes of the Nervous System Vol.1). Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA: 1993. 680 p.
 24. Луговской ЭВ, Колесникова МН, Луговская НЭ, Грищенко ПГ, Литвинова ЛМ, Гоголинская ГК, и др. Количественное определение Д-димера и растворимого фибрина в плазме крови человека при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. *Укр биохим журн.* 2006;78(4):120-129.
 25. Луговской ЭВ, Грищенко ПГ, Колесникова ИН, Луговская НЭ, Литвинова ЛМ, Костюченко ЕП, и др. Растворимый фибрин и Д-димер как молекулярные маркеры сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. *Доповіді Національної академії наук України.* 2009;12:190-193.

26. Платонова ТН, Горницкая ОВ. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного (*Agkistrodon halys halys*). Биомед химия. 2003;49(5):470-478
27. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in haemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 1996;83(1):1-75.
28. Луговской ЭВ, Гриценко ПГ, Луговская НЭ, Колесникова ИН, Комисаренко СВ. Молекулярный состав растворимого фибрина и продуктов расщепления фибрина. Методы их количественного определения. *Гематол и трансфузиол*. 2006;51(5):39-43.
29. Yakovlev S, Makogonenko EM, Kurochkina N, Nieuwenhuizen W, Ingham K, Medved L. Conversion of fibrinogen to fibrin: the mechanism of exposure of t-PA- and plasminogen binding sites. *Biochemistry*. 2000, Novemb.23, 39(51):15730-41.
30. Gaffney PJ. Fibrin degradation products. A review of structures found in vitro and in vivo. *Ann NY Acad Sci*. 2001, 936. 594-610.
31. Папаян ЛП, Князева ЕС. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей. М.: ООО Инсайт полиграфик; 2002. 20 с.
32. Lugovskoy EV, Kolesnikova IN, Gritsenko PG, Zolotareva EN, Gaffney P, Nieuwenhuizen W, et al. A neoantigenic determinant in the D-dimer fragment of fibrin. *Thromb Res*. 2002;107(3–4):151-156.
33. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, Angelo A, De Casperi A, Milato A, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). Italian Society for Thrombosis and Haemostasis *Thromb Res*. 2012;129(5):177-184.
34. Сторожук ОБ, Березняк МА, Сторожук БГ, Селезньова ІБ. Пошук маркерів гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом. Яковлева ОО, редактор. Матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової

- медицини. 2017 лист 16-17; Вінниця. Друк ВНМУ ім. МІ Пирогова. 2017, 260-261.
35. Tsurupa G, Hantgan RR, Burton RA, PechikJ, Tjandra N, Medved L. Structure, stability, and interaction of the fibrin(ogen) alpha C-domains. *Biochemistry*. 2009;48(51):12191-201.
 36. Lugovskoy EV, Kolesnikova IN, Lugovskaya NE. Quantification of D-dimer and soluble fibrin in blood plasma of patients with ischemic heart disease and hypotension. *Ukr Biochem Zhurn*. 2004;76(6):136-141.
 37. Lugovskoy EV, Kolesnikova IN, Lugovskaya NE, Gritsenko PG, Litvinova LM, Gogolinskaia GK, et al. Soluble fibrin and D-dimer at normal pregnancy and pregnancy with risk miscarriage. *Ukr Biochem Zhurn*. 2006;78(4):120-129.
 38. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, Angelo A, De Casperi A, Milato A, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007 Feb; 5: 296-304.
 39. Asakura H, Woda H, Okamoto K. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Thrombos Haemost*. 2006;95:282-287.
 40. Корольова ДС, Чернищенко ВО, Платонова ТМ. Вплив гепарину на показники тестів протромбінового та екамулінового часу. *Лаб діагностика*. 2006;4:22-26.
 41. Королева ДС, Виноградова РП, Чернищенко ТМ, Платонова ТМ, Волков ГЛ. Використання екамуліну-активатора протромбіну із отрути ефі багато лускової в клінічній лабораторній діагностиці. *Лаб діагностика*. 2006;3(3)18-22.
 42. Кузник БИ. Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы при различных патологиях (обзор собственных данных и данных литературы). *Патол физиол экспер тер*. 2013;1:99-108.
 43. Marsh N, Webster J, Larson E, Cooke M, Mihala G, Rickard CM. Observational study of peripheral intravenous catheter outcomes in adult hospitalized patients:

- A multivariable analysis of peripheral intravenous catheter failure. *J Hosp Med.* 2018Feb1;13(2)83-89:
44. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007, 1; 127-35
 45. Popova JA, Yadrinskaya VN, Krylova MI, Sleptsova SS, Borisova NV. Comparison of clinical and laboratory parameters in patients with end-stage renal failure in the outcome of chronic glomerulonephritis and patients with end-stage renal failure in the outcome of other diseases. *Wiad Lek.* 2016;69(6):739-741.
 46. Платонова ТМ, Горницькая ОВ, Мороз ЕО. Застосування активатору протеїну С з отрути щитомордника звичайного (*Agkistrodon halys halys*) для визначення активності протеїну С у плазмі крові за різних патологій. *Лаб діагностика.* 2004;3:28-31.
 47. Esmon CT, Xu J, Lupu F. Innate immunity and coagulation. *J Thromb Haemost.* 2011jul;9Suppl1:182-8.
 48. Pyrogoва LV, Chernyshenko TM, Kolesnikova IN, Platonova TN, Bereznitsky GK, Makogonenko YM et al. Level of overall haemostasis potential in donor and patient plasma in pathology. *Ukr Biochem J.* 2016;88(2):56-75.
 49. Ріст і розвиток людини/ В.С.Тарасюк, Н.В.Титаренко, І.Ю. Андрієвський та ін.: за ред. В.С. Тарасюка, І.Ю. Андрієвського. *Медицина.* 2-е вид. 2013, 400 с.
 50. Амосова Е.Н. *Руководство по тромболитической терапии.* Киев: IT- studio; 1998. 168 с.
 51. He S, Wallen H, Bark N, Blomback M. In vitro studies using a global haemostasis assay to examine the anticoagulation effects in plasma by the direct thrombin inhibitors: dabigatran and argatroban. *J of thrombosis and thrombolysis.* 2013;35(2):131-9.
 52. He S, Blomback M, Wallen H, Jeppson A, Grass S. Global impairments in the haemostasis systems after cardiopulmonary bypass. *Thrombosis research.* 2017, 151; 63-6.

53. Сторожук ОБ, Шевчук СВ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Довгалюк ТВ, Сторожук БГ. Можливості використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VD стадії. Вісник ВНМУ.2019;4(23):677-680.
54. Sakharov DV, Nagelkerke JF. Rearrangements of the fibrin network and special distribution of fibrinolytic components during plasma clot lysis. *J Biol Chem.* 1996;271:2133-38.
55. Гуцаленко ОО, Кострікова ЮА, Сало ЛМ, Манойло ОВ, Фалько ВП. Поліморбідність як міждисциплінарна проблема. Світ медицини та біології. 2010;2:10-3.
56. Лесовой ВН, Андоньева НМ, Гуц ЕА, Дубовик МЯ, Грушка МА, Лісова ГВ. Синдром коморбидности у пациентов на почечнозаместительной терапии. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Урологія, андрологія, нефрологія. 2013 трав 30–31; Харків. 2013, 135-7.
57. Шифріс ІМ. Коморбідність у хворих на хронічну хворобу нирок VD стадії. Актуальні проблеми нефрології. 2015;21:94-101.
58. Jiannong L. Amimproved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney international.* 2010;77:141-151.
59. Rattanasompattikul M. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1813-23.
60. Jager KJ, Lindholm B, Goldsmith D, Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. Cardiovascular and non- cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link ? *Kidney Int Sup.* 2011;1:21-3.
61. Nasri H, Baradaran A, Naderi AS. A close association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance haemodialysis. *Acta Medica Austriaca.* 2004;31(3):67-72.
62. Heit JA, Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Management. *Consultative Haemostasis and Thrombosis.* 2013;35:205-39.

63. Дудар ІО, Дріяньська ВС, Савчук ВМ, Лобода ОМ, Гончар ЮІ, Шіфріс ІМ та ін. Хронічне запалення та анемія у хворих на ХХН VD стадії. Укр журнал нефрології та діалізу. 2017;3(55):84-5.
64. Лесовой ВН, Андоньева НМ, Волковская ТЛ. Влияние вторичного гиперпаратиреоза на кальцификацию клапанов сердца у больных с хронической болезнью почек VD стадии. Укр журнал нефрології та діалізу. 2017;3(55):76-80.
65. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Сабодаш АБ, Вишневский ЛА, Конакова ИН, Кулаева НН и др. Анемия у пациентов с ХБН 5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге. Нефрология и диализ. 2017;19(3):371-81.
66. Земченков АЮ, Герасимчук РП. Сосудистая кальцификация и активаторы рецепторов витамина Д. Обзор. Нефрология и диализ. 2009;11(4):276-92.
67. Колесник МО, Законь КМ. Кардіо-ренальний синдром: Новий підхід до старої проблеми. Укр журнал нефрології та діалізу. 2009;4(24):24-31.
68. Карлович НВ. Нарушение функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Медицинский ж-л; рецензируемый научно-практический ж-л учред. Белорусский государственный медицинский университет. 2009;2:58-62.
69. Horl WH. Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implication. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(5):732-3.
70. Adragao T, Pires A, Lukas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(6):1480-88.
71. Волгина ГВ, Селезнев ДС, Балкарова ОВ, Ловчинский ЕВ. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. Врач. 2012, 7; 2-8.
72. Boldini V, Moistropasgua M, Francucci CM, D'Erasmus E. Cardiovascular disease and osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2005;28(10):69-72.

73. Ammon K. Media calcification and intimal calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;3(6):1566-604.
74. Mehrotra R, Supasyndh O, Berman N, Kaysen G, Hurst L, Leonardi M, et al. Age-related decline in serum parathyroid hormone in maintenance haemodialysis patients is independent of inflammation and dietary nutrient intake. *J Ren Nutr.* – 2004;14(3):134-42.
75. Okuno S. Extra skeletal actions of parathyroid hormone in haemodialysis patients. *Clin Calcium.* 2004;14(1):27-31.
76. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 2;2:16037.
77. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Довгальок ТВ. Особливості стану системи гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С. *Вісник проблем біол і мед.* 2018;1(142):186-9.
78. Nasri H, Kheiri S. Effects of Diabetes Mellitus, Age, and Duration of Dialysis on Parathormone in Chronic Haemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transph.* 2008;19:608-13.
79. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 2 3 и Klotho. *Нефрология.* 2013;15(4):11-20.
80. Мартинюк ЛП, Ружицька ОО, Вонс ЛЗ, Козій МІ, Якубишина ІГ. Функціональний стан при щитоподібних залоз у хворих на хронічну хворобу нирок в умовах лікування гемодіалізом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2016; 125.
81. Сиренко ЮН. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Донецк: Изд Заславский А.Ю. 2011, 352 с.
82. Сторожук ОБ, Луговської ЕВ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Селезньова ІБ. Вплив Вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих ХХН VД стадії. 2018;2(143):201-4.

83. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thurmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):29-40.
84. Molino D, de Lucia D, Caspare de Santo N. Coagulation disorders in uremia. *Semin Nephrol*. 2006;26:46-51.
85. Amisha M. Parikh MPH, Frederick A, Spencer MD, Robert J, Goldberg PhD. Venous thromboembolism in patient with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:746-55.
86. Beddhu S. The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial (Cambridge, MO)* 2004;17(3):229-32.
87. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart vascular system in dialysis. *Lancet* 2016 Jul 16;388(10041):276-84.
88. Белицер ВА. Домены – крупные функционально важные блоки молекулы фибриногена и фибрина. *Биохимия животных и человека*. 1982, 6; 38-57.
89. Korevaar JC, Von Manen JG, Dekker FW, de Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-reactive protein level during a haemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2916-22.
90. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Довгальок ТВ. Деякі показники хронічного запалення та рівень фібриногену у хворих з хронічною хворобою нирок VД стадії, які отримують лікування методом програмного діалізу. *Вісник проблем біології і мед*. 2017;1(139):267-9.
91. Tetta C, Camussi G, Turello E, Solomone M, Aimo G, Priolo G, et al. Production of cytokines in haemodialysis. *Blood Purif*. 1998. 6; 337-46.
92. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001 Jan-Feb;15(1):44-54.
93. Chako EC, Surrin SK, Mubarack Sani TP, Pappachan SM. Chronic Viral hepatitis and chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 2010;86(1018):486–90.
94. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):83-96.

95. Lisman T, Bernal W. Management of haemostatic disorders in patients with advanced liver disease admitted to an intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017 Oct; 31(4): 245-251.
96. O'Shaughnessy D, Allen C, Woodcock T, Pearce R. Echin time, under-carboxylated prothrombin and vitamin K status in intensive Care patients. *Clinical & Laboratory Haematology.* 2004; 25(6): 397-404.
97. Trotter JF. Coagulation abnormalities in patients who have liver disease. *Clin Liver Dis.* 2006; 10(3): 665-78.
98. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. Haemostatic abnormalities and liver diseases. *Semin Thromb Haemost.* 2008; 34(8): 772-8.
99. Борисов АВ. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д₃ в популяции больных амбулаторного диализного центра. *Нефрология и диализ.* 2006; 8(2): 147-51.
100. Ichinose M, Sasagawa N, Chiba T, Toyama K, Kayamori Y, Kang D. Protein C and protein S deficiencies may be related to survival among hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2019 May 28; 20(1): 191.
101. Fabrizi F, Mtssa P. Hepatitis B and C in Haemodialysis patients. *Nephrology.* 2009; 3(1): 613-24.
102. Грищенко ВА, Томчук ВА, Литвиненко ОМ. Діагностика порушень коагуляційних процесів при медикаментозному гепатиті та їх корекція. *Лаб діагностика.* 2010; 3(53): 20-4.
103. Хиль МЮ, Шейман БС, Дударь ИА Особенности эндотоксемии у больных ХБП VD, инфицированных хроническим гепатитом С. Матеріали науково-практичної конференції Актуальні питання нефрології. Укр журнал нефрології та діалізу. 2012 квіт 5-6; Ялта. 2012; 1(33)(додаток 1): 92-3.
104. Nunns GR, Moore EE, Chapman MP, Moore HB, Stettler GR, Peltz E, Burlew CC, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen. *Am J Surg.* 2017 Dec; 214(6): 1215-1218.

105. Заїчко НВ, Чернишенко ТМ, Платонова ТМ, Волков ГЛ. Вплив розчинного фібрину на процеси зсідання крові та агрегації тромбоцитів. Укр біохим журн. 2006;78(3):118-123.
106. Dempfle CE, Borggreffe M. Point of care coagulation tests in critically ill patients. Semin Thromb Haemost. 2008yul;34(5):445-50.
107. Stein PD, Matta F. Acute pulmonary embolism. Curr Probl Cardiol. 2010jul;35(7):314-76.
108. Комісаренко СВ, Луговський ЕВ, Колеснікова ІМ, Співак МЯ, Грищенко ПГ, Ганова ЛО, Луговська НЕ, Литвинова ЛМ, Ляшко КД, Костюченко ОП, Позняк ТА, Гоголінська ГК, Ковтонюк ГВ, Терещенко МІ, винахідники; Інститут біохімії ім. ОВ Палладіна НАН України, патентовласник. Тест-система імуноферментна для кількісного визначення Д-димеру в плазмі крові людини. Патент № 69284 України № 69284. Бюл 8, 2012 квіт. 25.
109. Платонова ТН, Заїчко НВ, Чернышенко ТМ, Горницкая ОВ, Грищук ВИ. Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии. Лаб діагностика. 2010;4(54):3-10.
110. Соколовська АС, Платонова ТМ, Гриненко ТВ, Чернишенко ТМ, Іващенко ТІ. Порівняльна характеристика методів визначення вмісту фібриногену в плазмі крові. Експерим та клін фізіол і біохімія. 2002;3:82-86.
111. Сторожук ЛО, Шевчук СВ, Сторожук БГ, Заїчко НВ, Луговської ЕВ, Платонова ТМ та ін. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих ХХН ВД стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі (методичні рекомендації). МОЗ України, НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ ім. М.І. Пирогова, інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України. Вінниця: ФОП Рогальська ІО; 2017. 26 с.
112. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Горницька ОВ, Сторожук БГ, Сломінський АЮ. Функціонально неактивні форми протромбіну та рівень фібриногену як маркери гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу

- нирок VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі. Вісник ВНМУ. 2017;2(21):450-453.
113. Рубленко АМ, Урвант ЛП, Макогоненко ЄМ, Платонова ТМ, Цап ПЮ, Чернишенко ТМ та ін. Вплив активатора протеїну С на загальний гемостатичний потенціал плазми крові за ендопротезування тазостегнового суглоба. Укр біохім журнал. 2011;5(83):32–8.
114. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circ Res.*2007Jun22;100(12):1673-85.
115. Бернакевич АИ, Васильев СА, Еськин НА. Состояние системы гемостаза у пациентов, подвергающихся эндопротезированию тазобедренного сустава. *Вестн травматол и ортопедии.* 2009;1:37-41.
116. Шевчук СВ, Горницька ОВ, Чернишенко ТМ, Краснобрига ЄМ, Корольова ДС, Чернишенко ВО та ін. Комплексна діагностика тромбофілії за системного червоного вовчачка. *Лаб діагностика.* 2010;1:3-8.
117. Storozhuk O.V., Schevchuk S.V., Storozhuk L.O., Dovgaluk T.V., Storozhuk B.G. Features of haemostasis in patients with CKD VD stage and their relationship the with the course of the disease. *Biomedical and Antropologi.*2019;36:22-26.
118. Луговской ЭВ, Колесникова ИН, Луговская НЭ, Гриценко ПГ, Литвинова ЛМ, Гоголинская ГК и др. Растворимый фибрин и Д-димер при нормально протекающей беременности и при угрозе ее прерывания. *Укр биохим журн.* 2006;78(4):120-129.
119. Faucher TL, While RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis systematic review. 2004;329(7420):821-829.
120. Yusuf HR, Hooper WC, Beckman MG, Zhang QS, Tsai J, Ortel TL. Risk of venous thrombembolism among hospitalizations of adults with selected autoimmune diseases. *J Thromb Thrombolysis.*2014Oct;38(3):306-13.
121. Rezaie AR. Regulation of the protein C anticoagulant and anti-inflammatory pathways. *Curr Med Chem.* 2010;17(19):2059-69.

122. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C; biased for translation. *Blood*. 2015 May 7; 125(19):2898-907.
123. Park R, Song J, Seong Soo A An. Elevated levels of activated and inactivated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in patients with sepsis. *Korean J Hematol*. 2010; 45(4):264-268.
124. Storozhuk OB, Seleznyova IB, Storozhuk LO, Storozhuk BG, Dovgalyuk TV. Predictors of thrombogenesis by the state of pro- and anticoagulant components of haemostasis in the patients with stage VD chronic kidney disease. *Wiad Lekarsk*. 2018; 71(3):cz II.683-7.
125. Сторожук ОБ, Шевчук СВ, Сторожук ЛО, Довгалоук ТВ, Сторожук БГ. Особливості порушень гемостазу у хворих з ХХН VD стадії та їх зв'язок з перебігом захворювання. *Вісник ВНМУ*. 2019; 3(23).
126. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Довгалоук ТВ, Даниленко ЮА. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН VD стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику. *Вісник ВНМУ*. 2018; 3(22):494-97.
127. Alvares-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvares-Sabin S. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/ fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:986-92.
128. Scheraga HA. The thrombin-fibrinogen interaction. *Biophys Chem*. 2004, 112; 117-30.
129. Mossesson MW, Cooley BC, Hernandez I, Diorio P, Weiler H. Thrombosis risk modification in transgenic mice containing the human fibrinogen thrombin-binding gamma'chain sequence. *J Thromb Haemost*. 2009 Jan; 7(1):102-10.
130. Makogonenko EM, Tzurupa G, Ingham K, Medved L. Interaction of fibrin(ogen) with fibronectin: further characterization and localization of the fibronectin-binding site. *Biochemistry*. 2002, 41; 7907-13.

131. Korolova D, Chernyshenko V, Platonova T, Chernyshenko T, Lugovskoy EV. Detection of Prothrombin 1 in Human Blood Plasma. Intern Blood Res Reviews. 2016;5(2):2321-9.
132. Wood JP, Silveira JR, Maille NM, Haynes LM, Tracy PB. Prothrombin activation on activated platelet surface optimizes expression of procoagulant activity. Blood. 2011;117(5):1710-8.
133. Корольова ДС, Деев ВА, Куковська СШ. Визначення функціонально неактивних форм протромбіну для контролю ефективності лікування антикоагулянтами непрямої дії. Лаб діагностика. 2009, 2(48):3-12.
134. Walsh PN. Prothrombin is a cofactor for the binding of factor XI to the platelet surface and for platelet-mediated factor-XI activation by thrombin. Biochemistry. 2007Nov6;;46(44):12886-7.
135. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA,. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. Ann NY Acad Sci. 2001;936:11-30.
136. Ariaens RAS. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. J Thromb Haemost. 2013jun;11 Suppl1;100:294-305.
137. Levi M, Vander Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010;38(2):26-34.
138. Дудар ІО, Дріяньська ВЄ, Савчук ВМ, Лобода ОМ, Гончар ЮІ, Шіфріс ІМ та ін. Ефективність корекції хронічного запалення та перебіг анемії у гемодіалітичних пацієнтів. Укр журнал нефрології та діалізу. 2017;3(55):83-4.
139. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation, Hemostasis and thrombin regulation. Anesth Analg. 2009;108:1433-46.
140. Куричева НЮ. Роль клітинних мікровезикул в системі гемостаза при аномальних маточних кровотеченнях. Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів. 2016 січень 19; 2016 р. Харків. 2016, 222-3.
141. Bonk R, Trowbridge C, Stammers A, Klayman M, Marko M, Brindisi N, et al. Soluble Fibrin Monomer Complex and Cardiopulmonary Bypass. J Extra-Corpor. Technol. 2009;41(3):157-60.

142. Suenson E, Petersen LC. Fibrin and plasminogen structures essential to stimulation of plasmin formation by tissue-type plasminogen activator. *Biochem Biophys Acta*. 1986;870(3):510-19.
143. Луговской ЭВ, Макогоненко ЕМ, Комисаренко СВ. Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина. Киев: Наукова думка; 2013. 158-63.
144. Lugovskoy EV, Gritsenko PG, Kolesnikova IN, Solotarova EN, Chernishov VI, Nieuwenhuizen W, et al. Two monoclonal antibodies to D-dimer – specific inhibitors of fibrin polymerization. *Thromb Res*. 2004;113(3-4):251-59.
145. Чернуха ЛМ, Каширова ЕВ, Луговской СВ, Комисаренко СВ, Колесникова ИН, Макогоненко ЕМ и др. Характеристика системы гемостаза при артериовенозных формах врожденных сосудистых мальформаций. *Новости хирургии*. 2014;22(2):1971-80.
146. Medved L, Yakovlev S. Structure and function of fibrinogen B β N-domains. *Ukr Biochem J*. 2020;92(3):22-32.
147. Meh DA, Siebenlist KR, Brenann SO, The amino acid sequence in fibrin responsible for high affinity thrombin binding. *Thromb Hemost*. 2001;85(3):470-4.
148. Di Cera EJ. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. *Thromb Hemost*. 2007;5(1):196-202.
149. Суворова ТС, Тов НЛ, Мовчан ЕА. Состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом тубулоинтерстициальном нефрите. *Терапевт арх*. 2007;79(6):56–60.
150. Storozhuk O.B., Seleznyova I.B., Storozhuk L.O., Dovgaluk T.V., Storozhuk B.G. Platonova T.N. Status of pro- and anticoagulant components of hemostasis in patients with stage VD CKD depending of residual renal function. *Wiad Lek*. 2020;73(8):1723-1725.
151. Storozhuk BG, Pyrogorova LV, Chernyshenko TM, Kostiuchenko TM, Kolesnikova IM, Platonova TM, Storozhuk OB, et al. Overall Haemostasis potential of the blood plasma and its relation to some molecular markers of the

- haemostasis system in patients with chronic renal disease of stage VD. *Ukr Biochem J.* 2018;90(5):61-71.
152. Шифріс ІМ, Дудар ІО. Коморбідність та виживання хворих на хронічну хворобу нирок V D ст. *Укр журнал нефрології та діалізу.* 2015;4(48):30-9.
153. Bistrian BR. Role of the systemic inflammatory response syndrome in the development of protein-calorie malnutrition in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:113-17.
154. Сорока НФ. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Медицинские новости.* 2003;1:12-5.
155. Паламар БІ, Красюк ЕК, Шилова АЮ. Гепатити у хворих, які лікуються гемодіалізом. *Укр ж-л нефрології та діалізу.* 2015;5(49):4-16.
156. Jadal DI, Chonchal M, Targer G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36(1):34-40.
157. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011;25:271-278.
158. Бюль А, Цёфель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ДиаСофт ЮП; 2005. 608 с.
159. Сторожук БГ, Пирогова ЛВ, Чернишенко ТМ, Костюченко ОП, Колеснікова ІМ, Платонова ТМ, Сторожук ОБ, та ін. Загальний гемостатичний потенціал плазми крові і його зв'язок з деякими молекулярними маркерами системи гемостазу у хворих на хронічні захворювання нирок VD стадії. 2018;90(5):61-71.
160. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Довгалюк ТВ, Даниленко ЮА. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН VD стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромболітичного ризику. *Вісник ВНМУ.* 2018; 3(22).
161. Storozhuk OB, Panasenko OB, Storozhuk BG, Platonova TN, Storozhuk LA, Lugovskoy EV, Seleznyova IB, Dovgalyuk TV. Discriminant analysis for

- prognosis of thrombophilia development in patients with stage VD. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; 71(9):1661-1665.
162. Муравлёва ЛЕ, Молотов-Лучанський ВБ, Ключев ДА. Гемостаз при хронической болезни почек. Минеобзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2010;4:36-42.
163. Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Селезньова ІБ, Сторожук ОВ, Довгалюк ТВ, Платонова ТН. Оцінка про- та антикоагулянтних факторів гемостазу і параметрів згортаючого потенціалу при розвитку коморбідних станів у хворих на ХХН VД стадії. *Методичні рекомендації*. Вінниця. 2019; 42 с.
164. Луговської ЕВ, Гриценко НГ, Луговська НЕ, Колеснікова ІН, Комісаренко СВ. Розчинний фібрин. Молекулярна структура і кількісне визначення. *Лаб діагностика*. 2006;3(37):11-17.
165. Anja Gäckler, Hana Rohn, Ton Lisman, Tamas Benkö, Oliver Witzke, Andreas Kribben, Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease *PLoS One*. 2019; 14(2): e0212237.
166. Meng-Jie Huang, Ri-bao Wei, Yang Wang, Ting-yu Su, Ping Di, Qing-ping Li, Xi Yang, Ping Li, and Xiang-mei Chen Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study *BMJ Open*. 2017; 7(5): e014294.
167. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:629–36. 10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сторожук О. Б. Деякі показники хронічного запалення та рівень фібриногену у хворих з хронічною хворобою нирок V Д ст., які отримують лікування методом програмного гемодіалізу / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 4, Т. 1 (139). – С. 267-269.

2. Сторожук О. Б. Функціонально неактивні форми протромбіну та рівень фібриногену, як маркери гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, О. В. Горницька, Б. Г. Сторожук, А. Ю. Сломінський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – №2 (21). – С. 450-452.

3. Сторожук О. Б. Особливості стану системи гемостазу у хворих з ХХН V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатитів В і С / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 1 (142). – С. 186-189.

4. Сторожук О. Б. Вплив вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих хронічною хворобою нирок V Д стадії / О. Б. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 1, Т. 2 (143). – С. 201-204.

5. Storozhuk O. B. Predictors of thrombogenesis by the state of pro- and anticoagulant components of hemostasis in the patients with stage VD chronic kidney disease / O. B. Storozhuk, I. B. Seleznyova, L. O. Storozhuk, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – 71, 3 cz. II. – P. 683-687.

6. Сторожук О. Б. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН V Д стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Ю. А. Даниленко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3 (22). – С. 494-497.

7. Storozhuk O. B. Discriminant analysis for prognosis of thrombophilia development in patients with stage VD CKD / O. B. Storozhuk, O. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. N. Platonova, L. A. Storozhuk, E. V. Lugovskoy, I. B. Seleznyova, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – 71, 9. – P. 1661-1665.

8. Storozhuk O. B. Features of hemostasis disorders in patients with CKD VD stage and their relationship with the course of the disease / O. B. Storozhuk, S. V. Shevchuk, L. O. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk, B. G. Storozhuk // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – №36. – P. 22-26.

9. Сторожук О.Б. Можливості використання маркерів гемостазу та параметрів гемостатичного потенціалу для прогнозування тромботичних ускладнень у хворих з ХХН VД стадії / О. Б. Сторожук, С. В. Шевчук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Б. Г. Сторожук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №4 (23). – С. 677-680.

10. Патент на винахід № 122516, Україна, МПК G01N 33/50 (2006.01)
Спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові / Сторожук Н. В., Сторожук Б. Г., Макогоненко Є. М., Сторожук Л. О., Пирогова Л. В., Сторожук О. Б., Платонова Т. М., Луговської Е. В., заявник та патентовласник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. - № а 2018 09400; заявл. 17.09.2018; опубл. 25.11.2020, Бюл. № 22.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

11. Сторожук О. Б. Пошук маркерів гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії, що лікуються програмним гемодіалізом / О. Б. Сторожук, М. А. Березняк, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Збірник тез наукових робіт учасників ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16–17 листопада 2017 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2017. – С. 260-262.

12. Сторожук О. Б. Стан згортаючого та фібринолітичного потенціалів плазми крові у хворих з ХХН V Д стадії, в залежності від залишкової функції нирок / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23 травня 2019 р., м. Харків). – Харків ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», 2019. – С. 50.

13. Сторожук О. Б. Маркери тромбогенезу у хворих ХХН V Д стадії які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, Б. Г. Сторожук, М. А. Березняк // Збірник стендових доповідей учасників ХХІ науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 10-11.

14. Сторожук О. Б. Поширеність тромботичних ускладнень у хворих на ХХН V Д стадії у поєднанні з АГ та їх зв'язок з показниками гемостазу (річне спостереження) / О. Б. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, І. М. Колеснікова // Український кардіологічний журнал. Матеріали ХХ Національного конгресу кардіологів України (25–27 вересня 2019 р., м. Київ). – Київ ДУ «Національний науковий центр «Інститут

кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», 2019. – Т. 26, додаток 1. – С. 20.

15. Сторожук О. Б. Взаємозв'язок між системами згортання, фібринолізу та антикоагуляції у хворих ХХН V Д стадії в залежності від рівня розчинного фібрину у плазмі крові та статі / О. Б. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (7–8 листопада 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, Нілан-ЛТД, 2019. – С. 210-213.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

16. Сторожук Л. О. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих ХХН V Д стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі / Л. О. Сторожук, С. В. Шевчук, Б. Г. Сторожук, Н. В. Заїчко, Е. В. Луговської, Т. М. Платонова, І. М. Колеснікова, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Н. В. Сторожук // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2017. – С. 27.

17. Сторожук Л. О. Оцінка про- та антикоагулянтних факторів гемостазу і параметрів згортаючого потенціалу при розвитку коморбідних станів у хворих на ХХН V Д стадії / Л. О. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2019. – С. 42.

Апробація результатів дисертації:

- IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16–17 листопада 2017 р., м. Вінниця) – публікація;

- науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (23 травня 2019 р., м. Харків) – публікація;
- XXI науково-практичній конференції кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М. І. Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця) – публікація;
- XX Національному конгресі кардіологів України ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», (25–27 вересня 2019 р., м. Київ) – публікація;
- X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (7–8 листопада 2019 р., м. Вінниця) – публікація.

Додаток Б

Акти впроваджень

«Затверджую»
 Директор НДІ реабілітації осіб з інвалідністю
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І.Пирогова
 д.мед. н., проф. В.І.Шевчук

«10» _____ 2019 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в наукову роботу НДІ реабілітації осіб з інвалідністю.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про-та антикоагулянтних факторів гемостазу, як предикторів тромбофілій у хворих ХХН VД стадії».

1. Автор: Сторожук Олексій Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Встановлений в роботі зв'язок високого рівню розчинного фібрину, зниження концентрації протеїну С та Д-димеру у плазмі крові хворих ХХН, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом та обґрунтовано їх діагностичну та прогностичну цінність, як предикторів тромбофілій. Визначення вказаних біохімічних показників дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.

3. Актуальність дослідження: Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення в системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни спостерігаються в системі гемостазу, які сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту.

4. Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

5. Джерела інформації: Сторожук О.Б. з співавт. «Особливості стану системи гемостазу у хворих ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С». Вісник проблем біології і медицини.2018; Вип.1, 1(142): 186-89.

6. Установа, що проводить впровадження: НДІ реабілітації осіб з інвалідністю ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

7. Термін впровадження: січень-червень 2019 р.

8. Форма впровадження: В практичну діяльність при експертній оцінці стану хворих.

9. Соціально-економічний ефект: Виявлення схильності хворих, що лікуються методом програмного гемодіалізу, до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:
 Зав. експертним відділенням к.мед.н.



I.V.Куриленко

Б2



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в наукову роботу кафедри внутрішньої медицини №2.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про-та антикоагулянтних факторів гемостазу, як предикторів тромбофілій у хворих ХХН VD стадії».

1. Автор: Сторожук Олексій Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Встановлений в роботі зв'язок високого рівню розчинного фібрину, зниження концентрації протеїну С та Д-димеру у плазмі крові хворих ХХН, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом та обґрунтовано їх діагностичну та прогностичну цінність, як предикторів тромбофілій. Визначення вказаних біохімічних показників дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.

3. Актуальність дослідження: Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення в системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни спостерігаються в системі гемостазу, які сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту.

4. Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

5. Джерела інформації: Сторожук О.Б. з співавт. «Особливості стану системи гемостазу у хворих ХХН UD стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С». Вісник проблем біології і медицини. 2018; Вип.1, 1(142): 186-89.

6. Установа, що проводить впровадження: кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

7. Термін впровадження: січень-червень 2019 р.

8. Форма впровадження: В навчальний процес та лекційний курс при викладанні розділу «Кардіологія».

9. Соціально-економічний ефект: Виявлення схильності хворих, що лікуються методом програмного гемодіалізу, до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:

Зав. каф. внутрішньої медицини №2 д.мед.н., проф.

С.В.Шевчук

БЗ

«Затверджую»
 Головний лікар
 Вінницької обл. лікарня
 ім. М.І.Пирогова
 О.Б.Жупанов

« 28 » червня 2019 р.



Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в практичну роботу центру гемодіалізу.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про-та антикоагулянтних факторів гемостазу, як предикторів тромбофілій у хворих ХХН VД стадії».

1. Автор: Сторожук Олексій Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Встановлений в роботі зв'язок високого рівню розчинного фібрину, зниження концентрації протеїну С та Д-димеру у плазмі крові хворих ХХН, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом та обґрунтовано їх діагностичну та прогностичну цінність, як предикторів тромбофілій. Визначення вказаних біохімічних показників дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.

3. Актуальність дослідження: Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення в системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни спостерігаються в системі гемостазу, які сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту.

4. Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

5. Джерела інформації: Сторожук О.Б. з співавт. «Особливості стану системи гемостазу у хворих ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С». Вісник проблем біології і медицини.2018; Вип.1, 1(142): 186-89.

6. Установа, що проводить впровадження: Вінницька обласна лікарня ім. М.І.Пирогова.

7. Термін впровадження: січень-червень 2019 р.

8. Форма впровадження: В практичну роботу центру гемодіалізу для контролю за станом системи коагуляції.

9. Соціально-економічний ефект: Виявлення схильності хворих, що лікуються методом програмного гемодіалізу, до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:

Зав. Центром гемодіалізу

С.Ф. Маркевич



Б4



«Затверджую»

Головний лікар
Вінницької обл. лікарні
ім. М.І.Пирогова
А.Б.Жупанов

« 18 » 27 лютого 2019 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в практичну роботу центру гемодіалізу.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про-та антикоагулянтних факторів гемостазу, як предикторів тромбофілій у хворих ХХН VД стадії».

1. Автор: Сторожук Олексій Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

2. Пропозиція для впровадження: Встановлений в роботі зв'язок високого рівню розчинного фібрину, зниження концентрації протеїну С та Д-димеру у плазмі крові хворих ХХН, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом та обґрунтовано їх діагностичну та прогностичну цінність, як предикторів тромбофілій. Визначення вказаних біохімічних показників дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.

3. Актуальність дослідження: Експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що порушення в системі гемостазу є одними з основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни спостерігаються в системі гемостазу, які сприяють тромботичним ускладненням при різних формах хронічного гломерулонефриту.

4. Установа розробник: кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

5. Джерела інформації: Сторожук О.Б. з співавт. «Особливості стану системи гемостазу у хворих ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С». Вісник проблем біології і медицини.2018; Вип.1, 1(142): 186-89.

6. Установа, що проводить впровадження: Вінницька обласна лікарня ім. М.І.Пирогова.

7. Термін впровадження: січень-червень 2019 р.

8. Форма впровадження: В практичну роботу центру гемодіалізу для контролю за станом системи коагуляції.

9. Соціально-економічний ефект: Виявлення схильності хворих, що лікуються методом програмного гемодіалізу, до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:

Зав. Центром гемодіалізу

С.Ф. Маркевич

Б5

«Затверджую»

Директор НДІ реабілітації осіб з інвалідністю
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., проф. В.І.Шевчук



2021 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову та практичну роботу НДІ реабілітації осіб з інвалідністю.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про- та антикоагулянтних факторів гемостазу, як потенційних предикторів тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії»

1. **Автор:** Сторожук Олексій Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
2. **Пропозиція для впровадження:** Встановлений зв'язок між високим рівнем розчинного фібрину, зниженням концентрації протеїну С та Д-димеру у плазмі крові у хворих ХХН, що перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом та обґрунтовано їх діагностичну та прогностичну цінність, як предикторів тромбофілій. Визначення вказаних показників та їх співвідношень дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.
3. **Актуальність дослідження:** Як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, порушення в системі гемостазу у хворих з ХХН VД стадії є одним із основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни, що призводять до тромботичних ускладнень, спостерігаються у хворих з ХХН VД стадії, яка розвинулась на тлі хронічного гломерулонефриту.
4. **Установа розробник:** кафедра внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук О.Б. з співавт. «Особливості стану системи гемостазу у хворих ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатиту В і С». Вісник проблем біології і медицини. 2018; Вип.1,1(142):186-89.
6. **Установа, що проводить впровадження:** НДІ реабілітації осіб з інвалідністю ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
7. **Термін впровадження:** січень-червень 2021 р.
8. **Форма впровадження:** В практичну діяльність при експертній оцінці стану хворих.
9. **Соціально-економічний ефект:** Виявлення схильності хворих, що лікуються методом програмного гемодіалізу, до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:

Зав. експертним відділенням, к.мед.н.

І.В.Куриленко

Б6

«Затверджую»

Директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна
 Національної академії наук України
 Академік НАН та НАМН України, проф.

С.В. Комісаренко

«16» 03



Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у наукову та практичну роботу інституту біохімії ім. О.В. Палладіна Національної академії наук України.

Назва роботи: «Діагностична та прогностична значимість про- та антикоагулянтних факторів гемостазу, як потенційних предикторів тромбофілій у хворих з ХХН ВД стадії»

1. **Автор:** Сторожук Олександр Борисович, пошукач кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
2. **Пропозиція для впровадження:** Визначення коагуляційного балансу плазми крові у пацієнтів з ХХН, що перебувають на програмному гемодіалізі за допомогою коагуляційного індексу, отриманого у результаті визначення згортаючого потенціалу, як співвідношення індексів загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів. Визначення вказаних показників та їх співвідношень дає змогу адекватно оцінювати та проводити своєчасну профілактику тромботичних ускладнень.
3. **Актуальність дослідження:** Як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, порушення в системі гемостазу у хворих з ХХН ВД стадії є одним із основних патогенетичних механізмів, які сприяють швидкому прогресуванню захворювання. При цьому, більш виражені зміни, що призводять до тромботичних ускладнень, спостерігаються у хворих з ХХН ВД стадії, яка розвинулась на тлі хронічного гломерулонефриту.
4. **Установа розробник:** НДІ реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук О.Б. з співавт. Патент на винахід. Спосіб визначення коагуляційного балансу плазми крові. Сторожук Н.В., Сторожук Б.Г., Макогоненко Є.М., Сторожук Л.О., Пирогова Л.В., Сторожук О.Б., Платонова Т.М., Луговської Е.В. Україна, № а2018 09400, 17.09.2018. Висновок про видачу патенту на винахід від 07.09.2020. НДІ РІ ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
6. **Установа, що проводить впровадження:** інститут біохімії ім. О.В. Палладіна Національної академії наук України.
7. **Термін впровадження:** січень-червень 2021 р.
8. **Форма впровадження:** В наукову діяльність при оцінці порушень гемостазу у різних категорій пацієнтів.
9. **Соціально-економічний ефект:** Виявлення схильності пацієнтів до гіперкоагуляції надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділом структури та функції білку, к.б.н.

В.О. Чернишенко