МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сторожук Надія Василівна

УДК:616.12-005.4:616.132.2-007.271-089.81

ДИСЕРТАЦІЯ
ФАКТОРИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЯК ПРЕДИКТОРИ РЕСТЕНОЗУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ПЕРКУТАННОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

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.

_____ Н.В. Сторожук

Науковий керівник: Іванов Валерій Павлович доктор медичних наук, професор.

Вінниця – 2021

АНОТАЦІЯ

Сторожук Н.В. Фактори системи гемостазу, як предиктори рестенозу у хворих із ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій. – 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.

Робота присвячена дослідженню діагностичної та прогностичної цінності факторів та параметрів згортання (розчинний фібрин, фібриноген, Д-димер, згортаючий потенціал, загальний гемостатичний потенціал), факторів антикоагуляції (протеїн С) та параметрів фібрінолізу (фібринолітичний потенціал) і можливості використання їх як ймовірних предикторів пізнього рестенозу стента у хворих із ІХС та перкутанною ангіопластикою.

У роботі визначені рівні, співвідношення та взаємозв'язки факторів і параметрів коагуляції та антикоагуляції у хворих із ускладненим та неускладненим перебігом захворювання після проведеної коронарної ангіопластики методом стентування та їх вплив на розвиток пізнього рестенозу.

Визначений вплив деяких коморбідних станів та синдромів (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, рестеноз в анамнезі) на розвиток пізнього рестенозу у цієї категорії хворих.

Проведена оцінка прогностичної цінності досліджених показників гемостазу як можливих предикторів розвитку рестенозу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою і розроблений алгоритм діагностики та бально-рангова шкала вірогідності розвитку тромботичних ускладнень.

Встановлено, що частота виникнення пізнього рестенозу стента у хворих із ІХС після ангіопластики за період 18–ти місячного спостереження складає 2,37 %, при цьому рестеноз достовірно частіше зустрічався у хворих з

серцевою недостатністю СН ІІА (75,0 %) ($p < 0,001$) та імплантованими двома і більше стентами (56,3 %) ($p < 0,001$). Крім того, спостерігається тенденція до зростання частоти рестенозу у хворих із цукровим діабетом ($p > 0,05$). У досліджуваних хворих відмічається також достовірне підвищення рівня розчинного фібрину у порівнянні з контролем (4,67 ± 0,25 проти 2,65 ± 0,37 мкг/мл) ($p < 0,001$) при подвійному зниженні концентрації Д-димеру (48,44 ± 4,87 проти 95,0 ± 12,0 нг/мл), відповідно ($p < 0,001$), при цьому концентрація Д-димеру у жінок мала тенденцію до зниження у порівнянні з чоловіками. Встановлено, що у хворих із рестенозом в анамнезі, рівень розчинного фібрину достовірно вищий ніж у хворих без рестенозу у стенті (5,71 ± 0,50 проти 4,11 ± 0,33 мкг/мл) ($p < 0,05$) при незмінно підвищеній концентрації фібриногену порівняно із контролем ($p < 0,001$), достовірно зниженому рівні Д-димеру ($p < 0,001$) та наявній тенденції до зниження концентрації протеїну С. При цьому спостерігається помірна пряма кореляційна залежність між розчинним фібрином та Д-димером ($r = 0,54$) ($p < 0,01$) і слабкий прямий взаємозв'язок між розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,26$) ($p < 0,05$) на тлі достовірного зростання рівня функціонально неактивних форм протромбіну відносно контролю на 113,1 ± 2,39 % ($p < 0,001$), що відповідає концентрації 1,2 мкг/мл та має помірний прямий зв'язок з Д-димером ($r = 0,36$) ($p < 0,05$). Параметри загального гемостатичного потенціалу у досліджуваній групі хворих достовірно зростали відносно контролю ($p < 0,01$) при паралельному збільшені фібринолітичного потенціалу (подовження часу фібринолізу) ($p < 0,05$), подовжені часу формування фібринових фібрил (t-лаг період) ($p < 0,01$) та часу напівруйнування згустку ($p < 0,001$). Крім того, загальний гемостатичний потенціал у жінок був достовірно вищий ніж у чоловіків ($p < 0,05$) при тенденції до зменшення t-лаг періоду ($p > 0,05$) та подовжені часу напівруйнування згустку ($p < 0,01$). При цьому у хворих із рестенозом в анамнезі був достовірно вищий загальний гемостатичний потенціал у порівнянні із загальною групою ($p < 0,01$) та значно довший час напівруйнування згустку ($p < 0,001$) при незмінному фібринолітичному

потенціалі ($p > 0,1$). У хворих із цукровим діабетом рівень розчинного фібрину достовірно зростав у порівнянні з загальною групою ($5,72 \pm 0,47$ проти $4,67 \pm 0,24$ мкг/мл) ($p < 0,05$), а поєднання цукрового діабету із рестенозом в анамнезі призводило до подальшого достовірного зростання концентрації розчинного фібрину ($p < 0,05$) при відсутній реакції Д-димеру. Поряд з цим у хворих із цукровим діабетом та рестенозом в анамнезі спостерігався достовірно вищий коагуляційний індекс у порівнянні із хворими без рестенозу у стенті ($1,37 \pm 0,13$ проти $1,02 \pm 0,12$) ($p < 0,05$) при наявності прямого кореляційного зв'язку між розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,61$) ($p < 0,01$) та негативного – між розчинним фібрином та протеїном С ($r = - 0,48$) ($p < 0,02$). У хворих з перенесеним інфарктом міокарда відбувалось достовірне зниження рівня протеїну С ($p < 0,01$), а поєднання цукрового діабету з інфарктом міокарда призводило до зростання рівня функціонально неактивних форм протромбіну до 2,4 мкг/мл ($p < 0,05$). При цьому поєднання у хворих цукрового діабету та інфаркту міокарда та цукрового діабету і артеріальної гіпертензії асоціювалось з прямою помірною кореляційною залежністю між розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,36$ та $0,37$, відповідно) ($p < 0,05$).

Розроблений поетапний алгоритм діагностики тромботичного ризику на основі біохімічних показників (розчинний фібрин, фібриноген, Д-димер, протеїн С, відношення розчинний фібрин/Д-димер) та клінічних даних (цукровий діабет, рестеноз в анамнезі), що використані у побудованій за допомогою методу головних компонент бально-ранговій шкалі оцінки вірогідності розвитку рестенозу стента у хворих із перенесеною перкутанною коронарною ангіопластикою, яка дозволяє отримувати значення окремих та накопичених внесків досліджуваних показників у сумарну дисперсію, надавати рангову оцінку впливу вихідних параметрів на формування головних компонент та відсоток поясненої останніми інформації (у нашому дослідженні до 70 %). Запропонована бально-рангова шкала за результатами 18-ти місячного спостереження за хворими із ІХС, яким була проведена перкутанна

коронарна ангіопластика, надає можливість у 73,9 % випадків прогнозувати дуже високий ризик розвитку тромботичних ускладнень.

Рекомендовано у хворих із ІХС та ПКА для оцінки можливого тромботичного ризику одночасно визначати додаткові показники гемостазу, а саме: розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген та протеїн С, а для хворих із ЦД та рестенозом в анамнезі враховувати відношення рФ/Д-д × 100 і при значенні показника > 14,3 оцінювати його як високий тромботичний ризик. Більш точна оцінка балансу ланок згортання та фібринолізу гемостазу можлива при додатковому визначенні коагуляційного індексу.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 робіт, із них 7 статей у наукових журналах, що визнані ДАК України профільними фаховими для публікації дисертаційних матеріалів, 1 стаття у закордонному (європейському) виданні (SCOPUS), 8 тез та патент на винахід.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, перкутанна коронарна ангіопластика, рестеноз, гемостаз.

ANNOTATION

Storozhuk N. V. Components of hemostasis as predictors of restenosis in patients with CAD and Percutaneous Coronary Angioplasty. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

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

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

The dissertation is devoted to study prognostic and diagnostic value of coagulation factors and parameters (soluble fibrin, fibrinogen, D-dimer, coagulation potential (CP) and overall hemostatic potential (OHP), anticoagulation factors

(protein C) and parameters of fibrinolysis (fibrinolytic potential), as well as to estimate their potential use as predictors of late stent restenosis/thrombosis in patients with CAD and percutaneous coronary angioplasty (PCA).

The levels, correlations and relationships between factors and parameters of coagulation and anticoagulation in patients with complicated and uncomplicated course of the disease after coronary angioplasty by stenting and their influence on the development of late restenosis were determined.

The influence of some comorbid conditions and syndromes (diabetes mellitus, hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure, history of restenosis) on the development of late restenosis/thrombosis in this category of patients was established.

The prognostic value of study hemostatic parameters as possible predictors of restenosis development in patients with CAD and percutaneous coronary angioplasty was assessed; diagnostic algorithm and a score-ranking scale of probability of thrombotic complications were developed.

The incidence of late stent restenosis in patients with CAD after angioplasty was found to be 2,37 % within 18-month of follow-up, while restenosis was significantly more common in patients with heart failure HF IIA (75,0%) ($p < 0,001$) and in those with two or more stents (56,3 %) ($p < 0,001$). Besides, there was a tendency to increase of restenosis incidence in patients with diabetes mellitus ($p > 0,05$). Significantly increased level of soluble fibrin was found in study patients as compared to the control (4,67 ± 0,25 versus 2,65 ± 0.37 μg/ml) ($p < 0,001$) along with twofold decrease in D-dimer concentration (48,44 ± 4,87 versus 95,0 ± 12,0 ng/ml) ($p < 0,001$). At the same time, concentration of D-dimer in women tended to decrease as compared to that in men. The patients with history of restenosis had significantly higher level of soluble fibrin than those with no stent occlusion (5,71 ± 0,50 versus 4,11 ± 0,33 μg/ml) ($p < 0,05$) along with elevated fibrinogen concentration as compared to the control ($p < 0,001$), significantly reduced D-dimer level ($p < 0,001$) and the tendency to decrease of protein C concentration. Moderate direct correlation between soluble fibrin and D-dimer ($r = 0,54$), and weak direct

relationship between soluble fibrin and fibrinogen (r = 0,26) was demonstrated along with significant increase in the level of functionally inactive forms of prothrombin by 113,1 ± 2,39 % as compared to the control ($p < 0,001$), corresponding to concentration of 1,2 μg/ml and having moderate direct relationship with D-dimer level (r = 0,36). The parameters of overall hemostatic potential in study patients were significantly increased as compared to the control ($p < 0,01$) along with increased fibrinolytic potential (prolongation of fibrinolysis time) ($p < 0,05$), increased time of formation of fibrin fibrils (t-lag period) ($p < 0,01$) and half-life of the clot ($p < 0,001$). Besides, overall hemostatic potential in women was significantly higher than in men ($p < 0,05$) with a tendency to decrease of t-lag period ($p > 0,05$) and prolonged half-life of the clot ($p < 0,01$). At the same time, patients with history of restenosis had a significantly higher overall hemostatic potential compared to the general group ($p < 0,01$) and significantly longer half-life of the clot ($p < 0,001$) with unchanged fibrinolytic potential ($p > 0,1$). In patients with diabetes mellitus, the level of soluble fibrin was significantly increased as compared to the general group (5,72 ± 0,47 versus 4,67 ± 0,24 μg/ml) ($p < 0,05$), and history of diabetes mellitus combined with restenosis was associated with significantly increased soluble fibrin concentration ($p < 0,05$) in the absence of D-dimer reaction. In addition, patients with history of diabetes mellitus and restenosis had significantly higher coagulation index as compared to those with no stent occlusion (1,37 ± 0,13 versus 1,02 ± 0,12) ($p < 0,05$) in the presence of direct correlation between soluble fibrin and fibrinogen (r = 0,61) and negative correlation between soluble fibrin and protein C (r = - 0,48). Patients with myocardial infarction had significantly decreased protein C levels ($p < 0,01$), and combination of diabetes mellitus with myocardial infarction led to increase in the level of functionally inactive forms of prothrombin to 2,4 μg/ml ($p < 0,05$). At the same time, combination of diabetes mellitus and myocardial infarction, and diabetes mellitus and hypertension was associated with direct moderate correlation between soluble fibrin and fibrinogen (r = 0,36 and 0,37, respectively).

Step-by-step algorithm for diagnosing thrombotic risk was developed on the basis of biochemical parameters (soluble fibrin, fibrinogen, D-dimer, protein C, soluble fibrin/D-dimer ratio) and clinical data (diabetes mellitus, history of restenosis). Besides, a score-ranking scale for assessment of probability of stent restenosis/thrombosis in patients with percutaneous coronary angioplasty was suggested, which allows to obtain the values of individual and accumulated contribution of studied indices to the total variance, to provide a rank assessment of the influence of baseline parameters on formation of major components (in our study up to 70 %). By the results of 18-month follow-up study of patients with coronary heart disease who underwent percutaneous coronary angioplasty, the proposed score-ranking scale made it possible to predict very high risk of thrombotic complications in 73,9 % of cases.

To assess the possible thrombotic risk in patients with CAD and PCA, it is recommended to determine such additional indices of hemostasis as soluble fibrin, D-dimer, fibrinogen and protein C. In patients with diabetes mellitus and history of restenosis, the ratio of sf/D-d × 100 should be considered, its value > 14,3 being indicative of high thrombotic risk. Determination of coagulation index can result in more accurate assessment of the balance between coagulation and fibrinolysis.

By the subject of dissertation, 17 papers were published including 7 articles in scientific journals recognized by SAC of Ukraine as specialized editions for publication of dissertation materials, 1 article in foreign (European) edition (SCOPUS), 8 abstracts and a patent for invention.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary angioplasty, restenosis, hemostasis.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Сторожук Н. В. Деякі показники гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Е. В.

Луговською, Б. Г. Сторожук, Т. М. Платонова, І. М. Колесникова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3 (22). – С. 446-449.

2. Сторожук Н. В. Комплексна характеристика причин рестенозу у хворих з коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук, О. Ф. Білонько, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 1 (146). – С. 128-130.

3. Сторожук Н. В. Показники коагуляційної та фібринолітичної активності у хворих з ІХС після перкутанної коронарної ангіопластики (частина І) / Н. В. Сторожук, Є. М. Макогоненко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговською, Л. О. Сторожук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 2 (147). – С. 190-193.

4. Сторожук Н. В. Ранні маркери тромбінемії у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Чернишенко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговською, Л. О. Сторожук, О. П. Костюченко, Т. М. Платонова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 626-629.

5. Сторожук Н. В. Вплив деяких коморбідних та поліморбідних станів на показники гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговською, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (23). – С. 134-137.

6. Сторожук Н. В. Частота і характер ускладнень та показники гемостазу у хворих з ІХС, яким виконувалась перкутанна коронарна ангіопластика (за результатами 18-місячного клінічного спостереження) / Н. В. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Б. Г. Сторожук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 248-250.

7. Storozhuk N. V. Add-on grade-ranking scale for assessing thrombotic risk in patients with ischemic heart disease and percutaneous coronary angioplasty / N. V.

Storozhuk, A. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2019. – 72, 9 cz. II. – P. 1727-1731.

8. Сторожук Н. В. Оцінка коагуляційного балансу плазми крові у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за допомогою загального гемостатичного потенціалу / Н. В. Сторожук, В. П. Іванов, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 397-400.

9. Патент на винахід № 122516, 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., Луговськой 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.

10. Сторожук Н. В. Метааналіз частоти та причин виникнення рестенозу у хворих з перкутанною ангіопластикою коронарних судин / Н. В. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників IX 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. 258-259.

11. Сторожук Н. В. Залежність частоти рестенозу і ретромбозу від типу стента у хворих з ішемічною хворобою серця після перкутанної ангіопластики коронарних артерій / Н. В. Сторожук, Я. Й. Тросцінська // Збірник тез наукових робіт учасників XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18–20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2018. – С. 363.

12. Сторожук Н. В. Показники про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих з ІХС та коронароангіопластикою / Н. В. Сторожук // Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених (15–17 квітня 2019 р., м.

Тернопіль). – Тернопіль ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», 2019. – С. 22.

13. Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та ангіопластикою коронарних судин, у яких мали місце рестеноз/тромбоз стента (результати 18-місячного спостереження) / Н. В. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (18–19 квітня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 521.

14. Сторожук Н. В. Індекс коагуляції, як інтегральний показник згортаючого та фібринолітичного потенціалів у хворих з ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. 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. 49.

15. Сторожук Н. В. Характеристика про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук // 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. 7.

16. Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. М. Колеснікова, Р. В. Гоцуляк, Е. В. Луговской // 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. – С. 57.

17. Сторожук Н. В. Алгоритм діагностики загрози розвитку рестенозу/тромбозу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за показниками гемостазу / Н. В. Сторожук, Б. Г. 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. 207-210.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ ……... 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…….. 15
ВСТУП…… 17
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ …….. 25
1.1 Роль порушень гемостазу у розвитку рестенозу при коронарній ангіопластиці ……. 27
1.2 Сучасні методи визначення порушень гемостазу ……..... 31
1.3 Показники гемостазу при поєднанні ІХС з іншою патологією ……. 36
РОЗДІЛ 2 МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ……..... 41
2.1 Методи дослідження ……. 41
2.2 Методи статистичного аналізу результатів дослідження 47
2.3 Клінічна характеристика обстежених хворих …… 47
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПРО- ТА АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПКА ……... 54
3.1 Характеристика про- та антикоагулянтної ланки гемостазу досліджуваних хворих ……. 54
3.2 Ранні маркери тромбінемії у хворих із ІХС та коронарною ангіопластикою ……. 61
РОЗДІЛ 4 ЗГОРТАЮЧИЙ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛИ У ХВОРИХ ІЗ УСКЛАДНЕНИМ ТА НЕУСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ПІСЛЯ ПЕРКУТАННОЇ КОРОНАРНОЇ АНГІОПЛАСТИКИ ……..... 69
4.1 Характеристика загального гемостатичного і фібринолітичного потенціалів та їх складових у хворих із ІХС та ПКА …… 69

4.2 Аналіз взаємозв'язків між коагуляційним індексом та показниками гемостазу ……..... 75
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ДЕЯКИХ КОМОРБІДНИХ ТА ПОЛІМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПЕРКУТАННОЮ КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ …….. 84
5.1 Характеристика показників та параметрів гемостазу у хворих із ІХС та коронарною ангіопластикою при деяких коморбідних станах …….. 84
5.2 Аналіз взаємозв'язків показників та параметрів гемостазу у різних групах хворих із коморбідністю……. 89
РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ 18-МІСЯЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ З ІХС, ЯКИМ ВИКОНУВАЛАСЬ ПКА ..… 97
РОЗДІЛ 7 АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОСТИЧНА ШКАЛА ОЦІНКИ РОЗВИТКУ РЕСТЕНОЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПКА ……... 102
7.1 Алгоритм діагностики стану гемостазу у хворих з ПКА 102
7.2 Прогностична бальна шкала оцінки розвитку рестенозу у хворих із ІХС та ПКА …….. 106
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ……...……. 121
ВИСНОВКИ ……. 142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……. 145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ……. 146
ДОДАТОК А …… 163
ДОДАТОК Б …… 168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АЧТЧ – активований частково тромбопластиновий час

ГКС – гострий коронарний синдром

Д-д – Д – димер

ЕІ – екамуліновий індекс

ЕКГ – електрокардіографія

ЗГП – загальний гемостатичний потенціал

ЗП – згортаючий потенціал

ІЗГП – індекс загального гемостатичного потенціалу

ІМ – інфаркт міокарда

ІФП – індекс фібринолітичного потенціалу

КІ – коагуляційний індекс

МНВ – міжнародне нормалізаційне відношення

О.О./С – оптичні одиниці поглинання світла за секунду

ПАІ-1 – інгібітор активатора плазміногену першого типу

ПАТ – подвійна антиагрегантна терапія

ПВА – права вінцева артерія

ПІ – протромбіновий індекс

ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка

ПКА – перкутанна коронарна ангіопластика

ПТЧ – протромбіновий час

рФ – розчинний фібрин

СН – серцева недостатність

ТАП – тканинний активатор плазміногену

ТФ – тканинний фактор

ОА – огибаюча артерія

ФА – фібринолітична активність

ФЗ – фібринолітична здатність

Фг – фібриноген

ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну

ФП – фібринолітичний потенціал

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЧР – час рекальцифікації

ESH – Європейське товариство гіпертензії

H – максимальна мутність згустку плазми

L – час напівруйнування згустку плазми

NO- оксид азоту

pS – протеїн S

pC – протеїн C

t – лаг період згортання плазми

t-PA – тканинний активатор плазміногену

TFPI – інгібітор комплексу тканинний фактор – фVIIa-Xa

ВСТУП

Актуальність теми.

Впровадження нових ендоваскулярних технологій за останні десятиліття у практику лікування ішемічної хвороби серця набуло досить інтенсивного розвитку та стало буденним, що значно розширило можливості, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих [1, 2, 3, 4]. Разом із тим впровадження у практику сучасних нанотехнологій для виготовлення стентів, нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів повною мірою не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз у середині стента [1, 5, 6, 7, 8]. Так, за даними літературних джерел, частота приведених ускладнень коливається від одного до восьми відсотків тільки упродовж першого року спостереження [1, 6]. При цьому необхідно зазначити, що навіть стовідсоткове дотримання протоколу з метою профілактики рестенозу не завжди є ефективним, більш того, виникають значні труднощі у прогнозуванні цього ускладнення у кожному конкретному випадку [9, 10, 11, 12], що, без сумніву, потребує подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.

Відомо, що триєдиним механізмом виникнення рестенозу є процес утворення тромбу, що відбувається на тлі еластичного ремоделювання коронарної артерії та гіперплазії інтими, які призводять до хронічного звуження просвіту судини [11, 13, 14]. У наукових дослідженнях останніх років дана досить повна комплексна оцінка предикторів рестенозу, як клінічних та медикаментозних, так і анатомо-морфологічних та процедурно-технічних [1, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Натомість, комплексному дослідженню складової, яка відповідає за гемостаз, приділялось значно менше уваги [20, 21, 22]. Оскільки одним із етапів розвитку рестенозу є процес тромбоутворення, то оцінка основних ланок гемостазу перед проведенням процедури коронарної ангіопластики виглядає досить логічною, як така, що

може слугувати потенційною прогностичною складовою можливих тромботичних ускладнень. Таке твердження базується на цілій низці досліджень, які вказують на порушення у різних ланках гемостазу при виконанні інтервенційних втручань на судинах серця [20, 22, 23]. Так імплантація чужорідного тіла, яким є стент, у просвіт коронарної судини, супроводжується пошкодженням ендотеліального шару та реакцією всього каскаду системи згортання, від молекул адгезії до факторів формування тромбу [11, 20]. Тобто, місцева травматизація ендотелію судини призводить до її ендотеліальної дисфункції за рахунок різкої зміни ендотеліального гомеостазу, що проявляється порушенням бар'єрної функції, втратою тонусорегулюючої активності та можливості керувати процесами коагуляції та фібринолізу [20, 21]. Тривала ж дія факторів ушкодження в місці стентування призводить до поступового виснаження компенсаторних властивостей ендотелію та парадоксальних реакцій на звичайні подразнення судинної стінки. З іншого боку процес повільного рестенозу стента є також і генноопосередкованою реакцією організму, яка характеризується зокрема збільшенням синтезу регуляторів тромбоутворення (тканинного активатору плазміногену-1, тромбомодуліну, фактору Віллебранда, протеїну С, протеїну S та ін.) [20]. Відомо також, що важливим компонентом у регулюванні судинного гемостазу є підтримання динамічної рівноваги між системами коагуляції та активації плазміну і, як результат, контроль за локальним протеолізом [20]. Так у цілій низці досліджень доведено, що реакція фібринолітичної системи на ушкодження відбувається у вигляді експресії тканинного активатора плазміногена (t-PA), плазміногена урокіназного типу та інгібітора плазміногена-1 (PAI-1) [20, 24]. При цьому підвищений рівень PAI-1 асоціюється з розвитком рестенозу у пацієнтів [11], що реалізується через взаємодію тромбіну зі специфічними поверхневими рецепторами ендотеліоцитів [20, 25]. З іншого боку ендотеліальні клітини беруть участь у інактивації тромбіну за рахунок сорбованого на їх поверхні антитромбіну III та тромбомодуліну. Необхідно при цьому зазначити, що останній є

активатором природного антикоагулянта – протеїну С, який реалізує свою протизгортаючу дію через інгібуючий вплив на фактори згортання V, VIII та PAI-1 [20, 26]. Натомість при пошкодженні поверхні ендотеліоцитів відбувається різке зниження експресії тромбомодуліну [20]. Разом із тим основною причиною набуття прокоагулянтних властивостей інтимою судин є її властивість синтезувати та виділяти тканинний фактор (ТФ) тромбопластин, особливо в умовах гіпоксії. При цьому тромбоутворення лімітується кількістю експресованого тромбопластину, бо кількість відкладення фібрину на ендотеліоцитах напряму залежить від тканинного фактору [20, 27]. Натомість обмеження тромбоутворення відбувається за рахунок біологічної субстанції – інгібітору тканинного фактору, який також синтезується ендотеліальними клітинами і спроможний попереджувати прокоагулянтні ефекти Ха та VIIa факторів [20, 28]. Відомо також, що динамічний процес тромбоутворення тісно пов'язаний зі станом локального коронарного кровотоку, і навіть часткова оклюзія артерії у рази змінює напругу зсуву, яка зворотно пропорційна третьому ступеню діаметру судини та може індукувати процес згортання крові [20, 29, 30]. Науково доведеним є також факт впливу на розвиток рестенозу коморбідних станів. Так наявність цукрового діабету у хворих із перкутанною коронарною ангіопластикою та рестенозу в анамнезі може суттєво впливати на віддалені результати стентування [11].

Таким чином процеси гіперкоагуляції, які виникають на тлі оперативних втручань, пов'язані з низкою порушень у системі гемостазу, а саме: у судинно-тромбоцитарній (мікроциркуляторна), коагуляційній (плазмова) та фібринолітичній ланках. Зважаючи на вищевикладене, подальший пошук доклінічних предикторів серед показників та параметрів гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій є актуальним і виправданим, як такий, що направлений на прогнозування та попередження одного із досить небезпечних ускладнень стентування – рестенозу в середині стенту.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темами.

Виконувана дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького Національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними і структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції», шифр – 0114U007197.

Мета дослідження.

Удосконалити прогнозування розвитку рестенозу у хворих із ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій шляхом визначення коагуляційних, антикоагуляційних та фібринолітичних факторів гемостазу як можливих предикторів цього ускладнення.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

1. Провести комплексний аналіз частоти та причин виникнення рестенозу у хворих із перенесеною перкутанною коронарною ангіопластикою.
2. Визначити співвідношення факторів про- та антикоагуляції у хворих із ускладненим та неускладненим перебігом ІХС після проведеної коронарної ангіопластики.
3. Оцінити взаємозв'язок факторів коагуляції (розчинний фібрин, функціонально неактивні форми протромбіну, фібриноген), посткоагуляції (Д-димер) та природного антикоагулянту інгібітору згортання крові – протеїну С у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою.
4. Визначити параметри загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів у хворих із ускладненим та неускладненим перебігом захворювання після коронарної ангіопластики.
5. Проаналізувати за 18-ти місячний період спостереження, вплив деяких коморбідних станів та синдромів (АГ, ЦД, ІМ, ХСН, рестеноз в анамнезі) на розвиток рестенозу у хворих із коронарною ангіопластикою та

дати діагностично-прогностичну оцінку досліджуваним факторам та параметрам гемостазу як можливим предикторам розвитку рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою.

6. Розробити алгоритм діагностики та бально-рангову шкалу оцінки вірогідності розвитку рестенозу у хворих із ІХС та перенесеною перкутанною коронарною ангіопластикою.

Об’єкт дослідження.

Рестеноз у хворих із ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій.

Предмет дослідження.

Фактори та параметри гемостазу (розчинний фібрин, фібриноген, функціонально неактивні форми протромбіну, Д-димер, протеїн С, загальний гемостатичний та фібринолітичний потенціали) у хворих із ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій.

Методи дослідження.

У роботі використані дані загальноклінічних та загальнолабораторних досліджень (загальній аналіз крові, коагулограма, креатинін), ЕКГ у 12 відведеннях, ультразвукове дослідження серця, дані коронароангіографії та біохімічні методи визначення факторів коагуляції (фібриноген, розчинний фібрин, функціонально неактивні форми протромбіну, Д-димер), антикоагуляції (протеїн С) та фібринолізу (загальний гемостатичний і фібринолітичний потенціали), а також методи математичної обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів.

- Уперше визначено рівні та співвідношення факторів коагуляції та антикоагуляції у хворих із ускладненим та неускладненим перебігом ІХС після проведеної коронарної ангіопластики методом стентування та з’ясований їх вплив на розвиток рестенозу.

- Уперше визначений взаємозв'язок про- та антикоагулянтних факторів гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій.

- Уперше проведено комплексне вивчення та визначено взаємозв'язки параметрів загального гемостатичного і фібринолітичного потенціалів плазми крові у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою.

- Уперше з'ясований плив деяких коморбідних станів та синдромів (АГ, ЦД, ІМ, ХСН, рестеноз в анамнезі) у хворих із ІХС та коронарною ангіопластикою на розвиток рестенозу.

- Уперше проведена оцінка прогностичної цінності вивчених показників гемостазу як можливих предикторів розвитку рестенозу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою і розроблений алгоритм діагностики та бально-рангова шкала вірогідності розвитку рестенозу у даної категорії хворих.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати досліджень можуть використовуватись у практичній кардіології при прогнозуванні ризику виникнення такого ускладнення перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз стенту з метою профілактики можливих тромботичних ускладнень.

Результати досліджень впроваджені у практичну роботу КНП Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології, науково-практичну роботу інституту біохімії ім. О. В. Палладіна, навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, та у реабілітаційні програми НДІ реабілітації осіб із інвалідністю Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Дисертантом самостійно проведено аналіз літературних джерел за темою дослідження та патентно-інформаційний пошук, проведена

рандомізація та клінічне обстеження хворих, дана оцінка отриманим результатам дослідження, виконано статистичне опрацювання отриманих даних та написані усі розділи дисертації включно з ілюстраціями, висновками та практичними рекомендаціями.

Апробація результатів дисертаційної роботи.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені та докладені на IX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної фармакології на тлі досягнень доказової медицини» (16–17 листопада 2017 р., м. Вінниця); XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18–20 квітня 2018 р., м. Вінниця); XXIII Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених ДВНЗ «Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (15–17 квітня 2019 р., м. Тернопіль); XVI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (18–19 квітня 2019 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 «Інституту 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 7 статей у наукових журналах, що визнані ДАК України профільними фаховими для публікації дисертаційних матеріалів, 1 стаття у фаховому закордонному (європейському) виданні (Польща), що входить до наукометричної бази Scopus, 8 тез та патент на винахід.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота представлена українською мовою на 173 сторінках і складається із анотації, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, розділу методи дослідження та клінічна характеристика обстежених хворих, п’яти розділів власних досліджень, розділу аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, з них 68 викладені кирилицею та 83 – латиницею, а також двох додатків (А та Б). Дисертація ілюстрована 21 рисунком та 22 таблицями.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Як уже зазначалось, ендоваскулярні технології за останні десятиліття у практиці лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) набули досить інтенсивного застосування, що значно розширило можливості надання, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих [1, 2, 3, 4]. Однак, навіть застосування сучасних нанотехнологій при виготовленні стентів не здатне вирішити проблему такого ускладнення перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз у середині стента [1, 5, 6, 7, 8], частота якого, за даними літературних джерел, коливається від одного до восьми відсотків упродовж першого року після проведення стентування [1, 6]. Літературні дані переконують, що навіть дотримання протоколу з прийому подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ) не завжди є ефективним, як і прогнозування цього ускладнення [9, 10, 11, 12]. Останнє потребує розробки заходів подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.

В науковій літературі досить повно описаний триєдиний механізм виникнення рестенозу, а саме: процес утворення тромбу, що відбувається на тлі еластичного ремоделювання коронарної артерії та гіперплазії інтими, які призводять до хронічного звуження просвіту судини [11, 13, 14]. Наукові дослідженнях останніх років дають змогу оцінити основні предиктори рестенозу, як клінічні та медикаментозні, так і анатомо-морфологічні та процедурно-технічні [1, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Натомість комплексному дослідженню складової, яка відповідає за гемостаз, на нашу думку, приділялось значно менше уваги [20, 21, 22]. Відомо, що одним із етапів розвитку рестенозу є процес тромбоутворення, тому оцінка основних ланок гемостазу перед проведенням процедури коронарної ангіопластики виглядає досить логічною, як така, що може слугувати потенційною прогностичною складовою можливих

тромботичних ускладнень. Останнє грунтується на дослідженнях, які вказують на порушення у різних ланках гемостазу при виконанні інтервенційних втручань на судинах серця [20, 22, 23].

Враховуючи, що імплантація чужорідного тіла, яким є стент, у просвіт коронарної судини супроводжується пошкодженням ендотеліального шару та викликає реакцією всього каскаду системи згортання, від молекул адгезії до факторів формування тромбу, то визначення ролі у формуванні тромбозу кожного із факторів цього каскаду має бути першочерговим [11, 20]. Відомо, що місцева травматизація ендотелію судини призводить до її ендотеліальної дисфункції, що проявляється порушенням її бар'єрної функції, втратою тонусорегулюючої активності та можливості керувати процесами коагуляції та фібринолізу [20, 21]. За даними літературних джерел, тривала дія факторів пошкодження в місці стентування, з одного боку, призводить до поступового виснаження компенсаторних властивостей ендотелію та парадоксальних реакцій на звичайні подразнення судинної стінки, а з іншого - може сприяти генноопосередкованій реакції організму, яка характеризується, зокрема, збільшенням синтезу біологічних регуляторів тромбоутворення (тканинного активатору плазміногену-1, тромбомодуліну, фактору Віллебранда, протеїну С, протеїну S та ін.) [20]. Тобто, підтримання динамічної рівноваги між системами коагуляції та активації плазміну і контроль за локальним протеолізом є важливим компонентом у регулюванні судинного гемостазу [20]. Так у цілому ряді наукових досліджень доведено, що реакція фібринолітичної системи на ушкодження відбувається у вигляді експресії тканинного активатора плазміногена (t-PA), плазміногена урокіназного типу та інгібітора плазміногена-1 (PAI-1) [20, 24]. При цьому науковці зазначають, що підвищений рівень PAI-1 асоціюється із розвитком рестенозу у пацієнтів [11], який реалізується через взаємодію тромбіну зі специфічними поверхневими рецепторами ендотеліоцитів [20, 25]. Як свідчать дані літератури, ендотеліальні клітини беруть участь у інактивації тромбіну за рахунок сорбованого на їх

поверхні антитромбіну III та тромбомодуліну, а тромбомодулін, у свою чергу, є активатором природного антикоагулянта – протеїну С, який в активованому стані реалізує свою протизгортаючу дію через інгібуючий вплив на фактори згортання V, VIII та PAI-1 [20, 26]. За твердженням науковців пошкодження поверхні ендотеліоцитів призводить до різкого зниження експресії тромбомодуліну [20]. Із літературних джерел відомо, що основною причиною набуття прокоагулянтних властивостей інтимою судин є її властивість синтезувати та виділяти тканинний фактор (ТФ) тромбопластин, особливо в умовах гіпоксії. При цьому, як вказують автори, тромбоутворення лімітується кількістю експресованого тромбопластину, так як кількість відкладення фібрину на ендотеліоцитах напряму залежить від тканинного фактору [20, 27]. Натомість обмеження тромбоутворення відбувається за рахунок біологічної субстанції – інгібітору тканинного фактору, який також синтезується ендотеліальними клітинами і спроможний попереджувати прокоагулянтні ефекти Ха та VIIa факторів [20, 28]. За свідченням наукових джерел, процес тромбоутворення тісно пов’язаний зі станом локального коронарного кровотоку, і навіть часткова оклюзія у рази змінює напругу зсуву, яка зворотно пропорційна третьому ступеню діаметру судини та може індукувати процес згортання крові [20, 29, 30].

Отже, процеси гіперкоагуляції у хворих з перкутанною коронарною ангіопластикою можуть бути наслідком порушень у багатьох ланках гемостазу.

1.1 Роль порушень гемостазу у розвитку рестенозу при коронарній ангіопластиці

За оцінкою багатьох авторів пізній рестеноз є процесом звуження просвіту судини більш ніж на 50 % за період після шести місяців з часу виконання перкутанної коронарної ангіопластики [31, 32, 33, 34]. Загальновідомо, що внутрішньосудинне травмування під час імплантації стента, викликає цілий каскад захисних реакцій, до яких належать запальні

процеси, процеси адгезії та агрегації тромбоцитів з розвитком тромбу, синтез компонентів судинного матриксу і протеаз, які його руйнують (t-PA, плазмін) тощо [35, 36, 37, 38, 39]. У кінцевому результаті відбувається відновлення неоінтими, а ендотеліальні клітини набувають здатності повною мірою виділяти гепарин-сульфат, оксид азоту, що сприяє зменшенню проліферації та розвитку судинного ремоделювання. При цьому, за свідченням літературних даних, процес відновлення інтими відбувається на протязі 18-24 місяців після ангіопластики [40]. Необхідно зазначити, що навіть у сучасних протоколах лікування не завжди враховуються вказані терміни відновлення неоінтими. Разом із тим процеси прискореного формування неоінтими можуть реалізовуватись у вигляді розвитку рестенозу і навпаки, неповне її відновлення може сприяти виникненню тромбозу. Аналіз літературних даних свідчить, що при визначенні предикторів рестенозу найбільша увага приділяється трьом основним групам факторів, а саме: клінічним (коморбідні стани, рестеноз в анамнезі, шкідливі звички та ін.), ангіографічним (ангіографічний тип коронарного ураження, характеристика імплантованого стенту) та біохімічним (рівень металопротеїназ, гомоцистеїну, інсуліну, ангіотензину-1 та ін.) [1, 2, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Разом з тим відома низка цілого ряду біологічно активних речовин, що продукуються ендотелієм та сорбуються на ньому, які безпосередньо здатні впливати на прокоагуляційні, антикоагуляційні та фібринолітичні процеси (тромбомодулін, протеїн С, протеїн S, ПАІ-1, t-PA), на що вказують дослідження багатьох науковців. Так за даними Петрищева Н. Н. з співавт. (2007) та Sandhagen B. зі співавт. (2012), дисфункція ендотелію є одним із універсальних механізмів розвитку багатьох патологічних процесів і захворювань, в тому числі таких розповсюджених, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба (ГХ), цукровий діабет (ЦД) та інші. Дисфункція ендотелію відіграє важливу роль в розвитку тромбозу, неоангіогенезу, ремоделюванні судин, внутрішньосудинній активації тромбоцитів і лейкоцитів, збільшенні проникливості судин тощо. При цьому, за свідченням авторів,

переважне порушення тієї чи іншої функції ендотелію залежить від локалізації патологічного процесу, наявності гемодинамічних зсувів, переважання гуморальних факторів, що призводять до ушкодження ендотелію [48, 49]. Таким чином, займаючи проміжне положення між кровоносною системою та тканинами організму, ендотелій виконує функцію безперервного обміну речовин, підтримання тромборезистентності та синтезу, накопиченню і метаболізму біологічно активних агентів. Підтримання судинного гемостазу включає також синтез та метаболізм ендотеліальною системою вазоактивних речовин (ендотеліни, простагландини, простацикліни, ангіотензини, аденозин, тромбоксан, оксид азоту тощо), продукцію стимуляторів росту судинного ендотелію, гепарину, фібробластів та інгібіторів проліферації, а також сорбцію та інактивацію медіаторів (ацетилхолін, норадреналін, серотонін, гістамін) [20, 22, 25]. Так дослідження Морової Н. А. зі співавт. (2014) з вивчення стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з коронарним атеросклерозом і стенокардією до і після аорто-коронарного шунтування, вказують на підвищення рівня спонтанної агрегації тромбоцитів, рівня фактору згортання VIII та фактору фон Віллебранда у даної категорії хворих [22]. На перешкоджання поверхнею ендотелію процесу згортання крові та його участь у фібринолізі, який забезпечується блокуванням процесу адгезії тромбоцитів, утворенням тканинного активатора плазміногену, експресією тромбомодуліну і гепариноїдів, вказують також інші дослідники [20, 50, 51]. Так за даними Амосової К. М. з співавт. (1998) та Волкової Г. Л. з співавт. (2005) захисна антиагрегантна дія ендотелію реалізується за рахунок синтезу простагландинів I, E, оксиду азоту, АДФ-ази, а антикоагулянтна і фібринолітична – за рахунок ендотеліальних гепаринів і гепариноїдів через антитромбін III, який як і тромбомодулін інактивує тромбін, що призводить до активації природного антикоагулянта протеїну С з активацією ним його ко-фактору – протеїну S та розщеплення факторів згортання V, VIII та інгібітора активації плазміногену-I (ІАП-1). При тривалому ж ушкодженні судинної стінки, яким є процес

імплантації стента, відбувається порушення ендотеліальної функції за рахунок деендотелізації та втрати динамічної рівноваги між системами активації плазміну та коагуляції [20, 52]. Так процес деендотелізації сприяє оголенню субендотеліального матриксу (колаген, фібронектин тощо), який є індуктором адгезії та агрегації тромбоцитів. Відомо, що агрегації тромбоцитів та активації їх мембранних рецепторів (Ia, в, IIa, в, фібриногена, тромбіна, V, VIII, IX, X факторів) сприяють також біологічні індуктори (серотонін, адреналін, АДФ, тромбоксан A_2, Ca^{++}), що в подальшому призводить до утворення тромбоцитарного тромбу і, як результат, через тромбін відбувається перетворення фібриногену у розчинний фібрин, який потім полімеризується [20, 51, 52]. Необхідно також відмітити, що активована антикоагулянтна система (протеїн С, протеїн S) здатна тимчасово обмежувати зростання фібринового тромбу наряду з плазміном, який утворюється з плазміногену під дією тканинного активатору плазміногену (ТАП). Як свідчать літературні дані, фібринолітична система реагує на судинне ушкодження експресією t-PA, ПАІ-1, які беруть участь у процесах проліферації гладком'язових клітин [20, 53]. За даними Reidy M. A. зі співавт., початковою ланкою у розвитку гіперплазії, за пришвидшеної проліферації гладком'язових клітин, є гостре порушення гомеостазу ендотелію з активацією хемокінів, факторів росту, моноцитів, Т-лімфоцитів та інших клітин запальної відповіді. Усі ж повільні реакції судинного ендотелію, за свідченням авторів, є генноопосередкованими, до яких належать процеси синтезу регуляторів тромбогенезу та ендотеліального NO [53]. Разом із тим дані щодо залежності рестенозу від концентрацій ПАІ-1 і t-PA є досить суперечливими та потребують подальшого вивчення [35, 39, 54, 55, 56]. Відомо також, що регуляція системи фібринолізу відбувається при взаємодії активного протеїну С з інгібітором тканинного активатора плазміногену (ПАІ-1) у складі його комплексу з тканинним активатором плазміногену (t-PA), в результаті чого відбувається вивільнення t-PA з цього комплексу і збільшення фібринолітичного потенціалу крові [20, 57]. У цьому

процесі, за даними авторів дослідження, приймає також участь кофактор протеїну С – протеїн S, який блокує активацію інгібітора фібринолізу в процесі утворення тромбіну [20, 58]. Судинна травма, за даними науковців, у результаті інвазивних процедур, активує систему згортання, що призводить до накопичення, під впливом тромбіну, розчинного фібрину, його комплексів з фібриногеном, функціонально неактивних форм протромбіну, які можуть зберігатись і в більш пізні терміни після коронаропластики та нести потенційну загрозу тромбоутворення [20].

1.2 Сучасні методи визначення порушень гемостазу

За свідченням багатьох наукових досліджень, одними з найбільш інформативних лабораторних методів діагностики схильності до тромбозу є кількісні визначення специфічних маркерів гіперкоагуляції, а саме: розчинного фібрину, Д-димеру і фібриногену [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. Так зростання рівня рФ і Д-д свідчить про збільшення концентрації тромбіну і є одним з ранніх показників активації системи згортання крові, а при одночасному їх визначенні можна оцінювати баланс між накопиченням рФ та руйнуванням згустків фібрину, при яких концентрація Д-димеру пропорційна кількості рФ [60, 66, 67, 68, 69, 70]. Так за даними досліджень Луговського Е. В. зі співавт. (2004, 2006, 2012, 2013) підтверджено, що найбільш специфічними маркерами активації коагуляційного каскаду крові і можливої загрози тромбоутворення є розчинний фібрин та D-димер. Автором розроблені дві імуноферментні тест-системи, у яких використані фібрин-специфічні і D-димер-специфічні моноклональні антитіла, які пройшли успішне випробування в клінічних закладах України. Авторами доведена висока інформативність кількісного визначення розчинного фібрину, як важливого прогностичного показника загрози тромбоутворення при ендопротезуванні кульшового суглоба і черевної аорти [65]. Разом з тим, автори зазначають, що визначення тільки одного D-димера є малоінформативним для прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень і для контролю ефективності антитромботичної терапії, тому

необхідно одночасне кількісне визначення розчинного фібрину і D-димеру до операції, та в різні періоди після оперативного втручання. Тільки в такому разі, на думку авторів, можливо отримати достовірну інформацію про стан балансу між системами згортання крові і фібринолізу, а також визначити ступінь загрози можливого тромбоутворення [65].

Ще більш раннім показником тромбофілій, який можливо використовувати у якості додаткових тестів, за даними багатьох дослідників, є функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП), що утворюються у плазмі крові під дією тромбіну на протромбін [71, 72, 73, 74]. Так, за даними досліджень Сторожука О. Б. зі співавт. (2017), у яких вивчались порушення в системі гемостазу у хворих ХХН V Д стадії, що перебували на програмному гемодіалізі, процес внутрішньосудинного тромбогенезу характеризувався системною активацією згортання крові. На думку авторів, виявлення ранніх та доступних біохімічних маркерів таких порушень мало б запобігти процесу генералізації тромбоутворення за рахунок своєчасної медикаментозної корекції. Відомо, що за тромбофілічного стану в загальному кровотоці з'являється тромбін, який розщеплює протромбін з утворенням функціонально неактивних форм протромбіну (ФНФП) (претромбін I) [72, 75]. Як вважають дослідники, виявлення накопичення таких форм протромбіну можливе практично при порівнянні результатів протромбінового та екамулінового тестів, де екамулін – фермент активатор протромбіну, виділений із отрути ефи багатолускової та, на відміну від тромбопластину, який активує лише функціонально активний протромбін, здатен активувати як протромбін, так і його неактивні форми. При порівнянні екамулінового часу, представленого у вигляді екамулінового індексу (співвідношення часу згортання плазми крові донорів та досліджуваної крові при проведенні коагулометричного варіанту тесту) з протромбіновим індексом, можливо встановити кількісні закономірності щодо вмісту ФНФП [72]. Як зазначають автори, при накопиченні ФНФП в плазмі крові, екамуліновий індекс буде завжди вищий за

протромбіновий. При цьому, авторами у попередніх дослідженнях встановлено, що при екамуліновому індексі, який вище протромбінового від 10 % до 20 %, вміст неактивних форм протромбіну становить 1,2 мкг/мл, при 20-40 % він дорівнює 2,4 мкг/мл, а при 40-60 % - 3,6 мкг/мл (дані отримані на основі дослідження впливу препаратів протромбіну на час згортання крові донорів) [72, 76].

Відомо, що в системі згортання крові фібриноген займає особливе місце, так як є єдиним білком, що під дією тромбіну перетворюється у фібрин. Як вказують Луговськой Е. В. зі співавт. (2006) та Соколовська А. С. зі співавт. (2002), вміст фібриногену може бути прогностичним чинником розвитку тромботичних ускладнень, в тому числі у хворих з серцево-судинними захворюваннями [77, 78]. Таку думку підтверджують і дослідження Гагаркіної Л. С. зі співавт. (2013), якими виявлено, що критеріями високого ризику рестенозу в стенті є підвищення ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів через 6 місяців після інвазивного втручання, низький рівень ступеню адгезії тромбоцитів через 3 місяці після втручання, гіперфібриногенемія та нерегулярне вживання аспірину [79].

Як уже зазначалось, протеїн С є природним антикоагулянтом, який здатний, на певному етапі, запобігати реалізації спонтанного згортання крові. Підтвердженням цього факту є дослідження Esmon C. T. (2003), Платонової Т. М. зі співавт. (2004) та Dahlback B. зі співавт. (2005), в яких вказується можливий вплив рівня протеїну С на антикоагуляційну ланку гемостазу [80, 81, 82]. В наукових працях Платонової Т. М. зі співавт. (2003, 2004) зазначається, що протеїн С є основним компонентом антикоагулянтної ланки системи гемостазу, а його недостатність (набута або спадкова) призводить до розвитку тромботичних ускладнень. Авторами також показано перевагу, для визначення протеїну С, методу імуноафінної хроматографії з використанням моноклональних антитіл до протеїну С [77]. Таким чином, як свідчать літературні джерела, при гіперкоагуляції весь каскад системи згортання крові

направлений на активацію перетворення протромбіну в тромбін, а фібриногену – у фібрин. Отже, комплексний аналіз системи гемостазу у хворих із ІХС та ПКА повинен сприяти виявленню рівня дисбалансу між системами коагуляції/антикоагуляції крові та фібринолізу, а також підвищенню контролю за призначеним лікуванням з метою попередження тромботичних ускладнень.

До одних із сучасних біохімічних маркерів порушень у системі гемостазу можливо віднести загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) плазми крові (overall haemostasis potential), який дає можливість визначати баланс між ланками згортання крові та фібринолізу. Вказаний метод базується на оцінці кривої залежності величини поглинання світла згустком від часу, та є показником утворення і руйнування згустку в плазмі крові за присутності тромбопластину і тканинного активатору плазміногена (t-PA) [83]. При цьому, за свідченням авторів, площа під кривою поглинання варіює у залежності від концентрацій прокоагулянтних, антикоагулянтних та фібринолітичних властивостей плазми крові і надає інформацію про баланс між зсіданням крові та фібринолізом [83, 84, 85, 86]. Процеси утворення і руйнування фібринового згустку в дослідженнях А. М. Рубленко зі співавт. (2011) виглядають наступним чином: присутній у тромбопластині тканинний фактор утворює з фактором VIIa комплекс, який активує фактори X, IX та VII [52]. На наступному етапі активований фактор Xa сприяє переходу протромбіну у тромбін, який активує фактори згортання V, VIII, XI, що супроводжується утворенням теназного (ФIXa – ФVIIIa) і протромбіназного (Фxa – Фva) комплексів на фосфоліпідній поверхні тромбопластину [83]. Останні за даними наукових досліджень значно прискорюють активацію ФХ у ФХа і, як наслідок, перетворення протромбіну у тромбін. Як уже відомо, утворений при активації згортання крові тромбін перетворює фібриноген у фібрин, який після полімеризації сорбує на своїй поверхні плазміноген і його тканинний активатор (t-Pa) та стимулює перехід плазміногену у плазмін, що призводить до руйнування фібринового згустку. Таким чином, метод дозволяє визначити три

параметри системи згортання (час, швидкість утворення і максимальну мутність згустку) і три параметри системи фібринолізу (час напів– і повного руйнування згустку та його максимальну швидкість), а також інтегральну характеристику – площу під кривою, що характеризує розмір і час існування згустку і виражає ЗГП плазми крові. Авторами також показано, що величина ЗГП плазми хворих, що перенесли операцію ендопротезування кульшового суглобу, більша за таку у донорів у 3,8 разів, та корелює з підвищеним рівнем фібриногену (4,25 мг/мл), розчинного фібрину (50 мкг/мл), D-димеру (630 нг/мл) і незначним зниженням активності активованого протеїну С (93%). Дані літератури свідчать про інформативність кривої поглинання за методом глобального потенціалу M. Blomback, як в умовах in vitro, так і in vivo [83, 84, 85]. Проведений Б. Г. Сторожуком зі співавт. (2018) аналіз зв'язків між параметрами гемостатичного потенціалу та вмістом молекулярних маркерів, виявив зростання сили зв'язків до рівня сильних та дуже сильних в системах згортання, фібринолізу та антикоагуляції (за протеїном С) при збільшенні концентрацій розчинного фібрину в плазмі крові хворих [87]. Л. В. Пироговою зі співавт. (2016) також досліджувались величини згортаючого потенціалу (ЗП), загального гемостатичного (ЗГП) і фібринолітичного потенціалів (ФП) у плазмі крові донорів і хворих на інфаркт міокарда, інсульт і захворювання тазостегнового суглоба, за допомогою методу визначення глобального гемостазу M. Blomback, у яких знайдено, що величини ЗП, ЗГП і ФП у хворих, по відношенню до таких у донорів, становили відповідно при інфаркті міокарда – 78%, 60% і 123 %; інсульті – 157%, 155% і 162 %, а захворюваннях тазостегнового суглоба – 128%, 131% та 124 %. При цьому, відношення величин ПЗ/ФП, що вказувало на баланс активності систем згортання та фібринолізу у плазмі крові донорів і хворих на інфаркт міокарда, інсульт і захворювання тазостегнового суглоба, становило відповідно 4,13, 2,5, 4,0 і 4,26, що свідчило, на думку авторів, про підвищений рівень активності фібринолізу при інфаркті міокарду. Проведений авторами аналіз кореляції між

величинами потенціалів системи гемостазу, одержаних in vitro і концентраціями молекулярних маркерів системи гемостазу – розчинного фібрину і D-димеру, що утворюються в плазмі крові in vivo, зв'язку між цими величинами не виявив. Натомість, дослідження He S. і M. Blomback зі співавт. (2013, 2017) свідчать, що між параметрами гемостатичного потенціалу і молекулярними маркерами системи гемостазу в плазмі не спостерігалось сильних кореляційних зв'язків [85, 86].

1.3 Показники гемостазу при поєднанні ІХС з іншою патологією

За свідченням багатьох науковців, дослідження гемостазу при різних патологічних станах, які включають використання активаторів проферментів системи згортання крові, маркерів тромбінемії, визначення природних антикоагулянтів та фібринолітичних агентів, є досить актуальним [20, 21, 60]. При цьому більшість наукових досліджень системи гемостазу стосується гострих станів [20, 83], тоді як беззаперечно визначення маркерів можливих тромботичних ускладнень у хворих із хронічною патологією та коморбідними станами має не менш важливе значення [20, 88, 89]. Насеном А. О. (2013) вказується, що важливість коморбідності у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком ініціювала створення у 2013 році реєстру таких пацієнтів, з урахуванням коморбідності та ретроспективної оцінки динаміки захворювання [90]. Відомо, що коморбідність, як стан співіснування тісно пов'язаних декількох захворювань та синдромів, може значно впливати на стан гемостазу та прогноз у досліджуваної нами категорії хворих [88, 89]. Так, Насеном А. О. зі співавт. (2016) також наведені результати, проведеної на базі відділу популяційних досліджень ретроспективної оцінки, історій хвороб 900 пацієнтів із артеріальною гіпертензією, коморбідною патологією та високим кардіоваскулярним ризиком, які вказують на негативний вплив коморбідності на перебіг основної патології [91]. За свідченням багатьох авторів, впровадження в практику досконалого вивчення молекулярних механізмів тромбоутворення та фібринолізу дозволяє розробляти нові більш інформативні

маркери порушень коагуляції у таких хворих з високим ризиком розвитку тромбінемій, та на їх основі проводити оптимізацію лікувальних заходів [20, 51]. Як свідчать літературні дані, у хворих на ІХС основними коморбідними захворюваннями є гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність та інфаркт міокарда [92, 93]. Особливості стану системи гемостазу при поєднані перерахованих захворювань, на тлі проведеної коронарної ангіопластики, до цього часу вивчені не достатньо. Разом із тим, в дослідженнях Мальчевської Т. Й. (2015), на підставі вивчення окремих ланок системи згортання, протизгортання та фібринолізу, оцінювався плазмовий гемостаз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні з супутніми захворюваннями [93]. Так, у 60 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та АГ, які були поділені на 4 групи, залежно від присутності коморбідних станів, оцінювалась система плазмового гемостазу за коагулогічними методами (АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ), рівень фібриногену – за допомогою хронометричного методу (за Клауссом), фібринолітичний потенціал – за часом еуглобулінового лізису згустку (ЧЕЛ), хагеманзалежний фібриноліз (ХЗФ), активність плазміногену (ПГ) та антикоагулянтна активність за рівнем АТ-ІІІ і ПС. Автором визначено, що у хворих на ІХС з АГ, в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу і деформуючим остеоартрозом, антикоагулянтна система видалась менш депресивною, а більш виснаженим її потенціал спостерігався при ХОЗЛ і захворюваннях гепатобіліарної системи [93]. В роботах Фадеєнко Г. Д. зі співавт. (2013) також приділяється увага актуальним питанням сучасної медицини, а саме: наявності коморбідності та кардіоваскулярного ризику [94]. При цьому, за свідченням авторів, у всьому світі визнається факт того, що коморбідність – кардинальна проблема сучасної клінічної медицини. На думку авторів, поліморбідність патологій, як правило, обумовлює значні зміни класичної клінічної симптоматики перебігу захворювань, тому може суттєво впливати на діагностику та лікування. В літературі відомі також дослідження маркерів тромбінемії у хворих з коморбідними станами, а саме: рФ та Д-д у

хворих із ІХС та гіпертонічною хворобою [88], цукровим діабетом [89] і маркерів фібринолізу при інфаркті міокарда та стабільній і нестабільній стенокардії [20]. Так, за даними Луговського Е. В. зі співавт. (2004), при ішемічній хворобі серця у поєднанні з гіпертонічною хворобою найбільш специфічними маркерами активації коагуляційного каскаду крові та тромботичного ризику є розчинний фібрин і D-димер [88]. Наукові дослідження проведені Дідик О. П. та Распутіною Л. В. (2016) вказують, що основними предикторами, що впливають на віддалений прогноз у хворих на ІХС, вважається ступінь ураження вінцевих артерій атеросклерозом, цукровий діабет, стійке порушення скоротливої функції лівого шлуночка та порушення ритму [6]. Автори стверджують, що дотепер певні питання ведення пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда залишаються невизначеними, не враховуються модифікації предикторів ризику і сумарна оцінка важкості стану пацієнта, не використовуються профілактичні заходи корекції змін, залежно від довготривалої динаміки. Крім того, кількісне визначення серцево-судинного ризику зазвичай засновано на обліку лише деяких предикторів, що мають вплив на стан серцево-судинної системи. Тому, вважають автори, що вивчення впливу предикторів ризику на подальший перебіг ІХС, ліпідний метаболізм та стан серцево-судинної системи після перенесеного інфаркту міокарда, який лікували шляхом хірургічної реваскуляризації міокарда та стандартними медикаментозними засобами, є вкрай актуальним [6]. За даними Пастушиної А. І. (2016), для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця, характерно підвищення згортаючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. При цьому, найбільший внесок у формування тромбофілічних змін у хворих належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця [95]. Лишневська В. Ю. зі співавт. (2009) зазначає, що у людей похилого віку з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь до 57 % тромбемболічних ускладнень пов’язано з

порушеннями серцевого ритму [96]. За даними досліджень Герасимова А. М. зі співавт. (2011), однією з причин розвитку рестенозів при ендоваскулярних втручаннях є морфологічні передумови ризику, у зв'язку з чим автор вбачає перспективу для зниження ускладнень у використанні біорозчинних стентів [97]. Аналогічної думки притримується у своїх роботах Самко А. Н. зі співавт. (2014) при дослідженні рестенозів у хворих з розповсюдженим атеросклерозом та дисліпідеміями, в яких автори пов'язують ускладнення при інвазивних втручаннях з морфологічними особливостями та типом ураження коронарних судин [56]. Radovanovic D зі співавт. (2014) у своїх працях вказує на вплив коморбідного індексу у хворих, які госпіталізовані з гострим коронарним синдромом, на госпітальну смертність та смертність упродовж першого року після госпіталізації [98]. Папаян Л. П. і Князева Е. С. (2002), вивчаючи тромбемболічні ускладнення та показники гемостазу у хворих з різною патологією, дійшли висновку, що гемодинамічні порушення з гіперкоагуляцією, підвищеною агрегацією еритроцитів та тромбоцитів ускладнюють перебіг будь-якого захворювання, в тому числі і серцево-судинної патології, підвищуючи ризик тромбоемболічних подій [69]. Дослідження Тишко В. В. зі співавт. (2014), які були присвячені діагностичному пошуку факторів можливих причин оклюзій у хворих з ішемічною хворобою серця, яким проводилась реваскуляризація міокарда показали, що в післяопераційному періоді у пацієнтів визначалось значне підвищення ліпопротеїду (а) та високочутливого С – реактивного білку. Автори стверджують, що ліпопротеїд (а) є незалежним фактором прогресування атеросклерозу та розвитку оклюзій [11]. В наукових дослідженнях Федорченко А. Н. зі співавт. (2008), у яких проводили аналіз регулярності рестенозів після стентування оклюзійних і неоклюзійних уражень коронарних судин на великому масиві даних (1928 пацієнтів з імплантованими стентами, 274 з оклюзіями і 1442 зі стенозами коронарних артерій), для об'єктивного порівняльного аналізу результатів був застосований комп'ютерний алгоритм

підбору пар випадків із груп з оклюзіями і стенозами коронарних артерій, з урахуванням віку пацієнтів, наявності цукрового діабету, ураженої судини, типу ураження (первинне чи рестеноз) і типу використаних стентів. Це дослідження показало, що у хворих при оклюзіях і стенозах коронарних артерій відсутні об'єктивні відмінності між частотою рестенозів (33 % і 28 % відповідно), частотою повторних оклюзій (4,8 % і 2,7 %) та показниками пізньої втрати просвіту судин. Автори також стверджують, що вплив уражених коронарних артерій (оклюзія, стеноз) на частоту рестенозу не носить обумовлюючого характеру, при усуненні інших морфоанатомічних факторів, що впливають на рестеноз. При цьому ступінь гіперплазії неоінтіми не відрізняється у хворих з оклюзуючими і неоклюзуючими ураженнями коронарних артерій [5]. Таким чином, як переконують дані літературних джерел, процеси гіперкоагуляції, які виникають на тлі інвазивних втручань, пов'язані із низкою порушень у системі гемостазу, а саме: у судинно-тромбоцитарній (мікроциркуляторна), коагуляційній (плазмова) та фібринолітичній ланках. Зважаючи на вищевикладене, подальший пошук доклінічних предикторів серед показників та параметрів гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій є актуальним і виправданим, як такий, що направлений на прогнозування та попередження одного із небезпечних ускладнень стентування – рестенозу у середині стента.

РОЗДІЛ 2
МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Методи дослідження

Усі клініко-інструментальні та біохімічні дослідження проводили за інформованої згоди пацієнтів та відповідали основним біоетичним нормам із дотриманням 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. Загальноклінічні обстеження включали: загальний аналіз крові, креатинін, коагулограму (протромбіновий час, час рекальцифікації, фібриноген А, фібринолітична активність), стандартну ЕКГ, ЕхоКГ дослідження, моніторинг артеріального тиску та коронароангіографічне обстеження з проведенням перкутанної коронарної ангіопластики (за даними історій хвороб).

Додатково у хворих визначали:*

- розчинний фібрин;
- Д-димер;
- протеїн С;
- фібриноген;
- МНВ;
- АЧТЧ;
- протромбіновий індекс;
- екамуліновий індекс;
- функціонально неактивні форми протромбіну;
- згортаючий, загальний гемостатичний та фібринолітичний потенціали.

---

* - Вказані біохімічні дослідження проведені у відділі структури та функції білків інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (зав. проф., чл.-кор. НАНУ Е. В. Луговської).

Забір крові у хворих та практично здорових осіб (група контролю), з метою одержання плазми, виконували натще з вени, через більше ніж 12 годин після прийому їжі, у вакутайнер із вмістом 3,8% цитрату натрію у співвідношенні 1:9. Суміш у вакутайнері перемішували (без струшування). Формені елементи крові осаджували центрифугуванням упродовж 20 хвилин із прискоренням 1200-1400 g, а отриману плазму (супернатант) переміщували у поліетиленові пробірки Еппендорфа. Перед процедурою забору крові у пацієнтів, їм реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях з метою виключення порушень ритму та коронарного кровотоку. Моніторинг артеріального тиску в умовах стаціонару виконували згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2018 р.) [99, 100].

Вміст розчинного фібрину у плазмі крові хворих визначали, використовуючи методику бісайтового імуноферментного кількісного аналізу продуктів плазмінового розщеплення фібрину. При цьому у якості ”catch” використовували моноклональні антитіла III-3в, а у якості “tag” – моноклональні антитіла II-4d [59, 60, 66, 88]. Для кількісного визначення концентрації Д-димеру у плазмі крові застосовували метод імуноферментного аналізу, при якому використовували моноклональні антитіла до епітопів Д-димерів, які утворюються лише у випадку розщеплення нерозчинного фібрину плазміном [61, 62, 67, 89]. При цьому моноклональні антитіла III-3в (специфічні до Д-димеру) імобілізовували на полістирольній плашці з підвищеними сорбційними властивостями. У лунки вносили по 110 мкл розчину моноклональних антитіл III-3в у концентрації 10 мкг/мл в 0,01 М калій-фосфатному буфері з 0,14 М NaCl при pH 7,4. Сорбцію антитіл проводили упродовж 18 годин при температурі 4° С. Після цього плашку шестиразово промивали водою з подальшим видаленням залишків вологи та додавали в лунки по 100 мкл розчину фосфатного буферу, що містив 0,05 % Твін-20 і витримували плашку 30 хвилин при кімнатній температурі. На черговому етапі твін-фосфатний буфер видаляли (без промивання), а в лунки плашки вносили по 100 мкл зразків плазми розведеної

у 10 разів фосфатним буфером із 0,1 % Твін-20 та з 5 % сухим обезжиреним молоком (Amersham pharmacia biotech, Швеція, RPN2195) і 0,38 % цитратом натрію. Плашку витримували 1 годину при температурі 37° С і знову шестиразово промивали та додавали 100 мкл розчину фосфатного буферу з твіном, який через 3 хвилини видаляли, а в лунки вносили по 100 мкл розчину біотинілірованих моноклональних антитіл II-4d у твін-фосфатному буфері в концентрації 0,5 мкг/мл та інкубували одну годину при температурі 37° С. У подальшому плашку знову промивали, а в лунки вносили розчин кон'югату стрептавідину з пероксидазою у розведені 1:1000 та знову витримували одну годину при температурі 37°С. Після цього в чергове промивали плашку, а в лунки вносили по 100 мкл субстратної суміші (0,05 М калій-фосфатний буфер з pH 6,0, що містить перекис водню та *о*-фенілендіамін в кінцевій концентрації 0,03 % та 0,4 мг/мл відповідно). Реакцію зупиняли внесенням у кожну лунку по 50 мкл 2 М сірчаної кислоти. Екстинцію розчинів у лунках вимірювали при довжині хвилі 490 нм на MicroELISA Reader. Рівень концентрації Д-димеру у плазмі визначали за калібровочною кривою, для якої розчини Д-димеру з діапазоном концентрацій 0,015-1,000 мкг/мл вносили в лунки плашки з сорбованими моноклональними антитілами III-3в. Лунки з розчином Д-димеру, які використовували для побудови калібровочною кривої та зі зразками досліджуваної плазми, обробляли одночасно [88].

Активність протеїну С визначали у плазмі крові, активуючи його отрутою щитомордника звичайного (Agkistrodon halus halus) [59, 60, 77, 80, 81, 82, 88]. Для цього інкубували при температурі 37°С впродовж 15 хвилин 30 мкл плазми крові, 100 мкл активатору протеїну С, 85 мкл 0,05 М трис-HCI буферу з pH 7,4 і вмістом 0,13 М NaCl і 35 мкл 2 мМ хромогенного субстрату S2236. У подальшому визначали кількість розщепленого хромогенного субстрату за довжини хвилі 405 і 492 нм на спектрофотометрі Thermo Multiskan EX, при цьому коефіцієнт поглинання 1М розчину pNA при 405 нм приймали за рівний 10500 [77].

Для визначення рівня фібриногену у плазмі крові використовували тромбоподібний фермент Анцистрон-Н щитомордника звичайного та проводили спектрофотометрію [63, 78]. Для цього у скляну пробірку вносили 0,2 мл плазми і 1,8 мл 0,1 М фосфатного буфера рН 7,0, після чого до суміші додавали 0,1 мл Анцистрона-Н, що відповідало 0,3 од. активності. Суміш ретельно перемішували скляною паличкою з притертою поверхнею та 30 хвилин інкубували при температурі 37° С, а утворений згусток фібрину виймали, накручуючи на паличку, і віджимали рідину, натискуючи на стінки пробірки. Потім згусток на паличці декілька разів промивали у холодному розчині хлористого натрію, а рідину з поверхні згустку видаляли легким дотиком до фільтрувального паперу. Для розрахунків використовували формулу: Фг = (E_{280} – E_{320})×255/15,06, де Фг – концентрація фібриногену в плазмі крові у мг/мл; 255 – коефіцієнт для перерахунку вмісту фібриногену в об'ємі зразку на його концентрацію в плазмі; 15,06 – коефіцієнт екстинції поглинання 1 % розчину фібринну у кислому середовищі за довжини хвилі 280 нм [20, 76]. Для визначення протромбінового часу (ПЧ) у скляну конічну пробірку вносили 0,1 мл плазми крові і прогрівали її упродовж 1 хвилини при температурі 37° С, після чого додавали 0,2 мл тромбопластину з вмістом 12,5 мл хлориду кальцію і визначали час згортання плазми крові, помірно струшуючи пробірку на водяній бані при температурі 37° С. Протромбіновий індекс (ПІ) визначали як співвідношення протромбінового часу досліджуваної плазми до протромбінового часу практично здорових осіб [76]. Міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ) визначали як відношення ПЧ пацієнта до ПЧ практично здорових осіб, помножене на міжнародний індекс чутливості тканинного фактору [20]. Екамуліновий час (ЕЧ) визначали так: у скляну конічну пробірку вносили 0,1 мл плазми крові і прогрівали її упродовж однієї хвилини при температурі 37° С, після чого додавали 0,1 мл 0,025 М хлориду кальцію та 0,1 мл розчину екамуліну та ретельно перемішували, визначаючи час згортання плазми крові при помірному струшуванні пробірки на водяній бані при температурі 37° С. Екамуліновий

індекс (ЕІ) визначали як співвідношення ЕЧ досліджуваної плазми пацієнта до ЕЧ практично здорових осіб [71, 76]. Декарбоксильовані функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП) та їхній індекс накопичення визначали як співвідношення між ЕІ та ПІ на основі попередньо визначених кількісних закономірностей щодо вмісту ФНФП, у яких перевищення ЕІ над ПІ на 10-20 % відповідає 1,2 мкг/мл ФНФП, при перевищенні на 20-40 % – 2,4 мкг/мл, а при перевищенні на 40-60 % відповідно – 3,6 мкг/мл [71, 72, 75, 76, 101].

Оцінку стану системи згортання крові та фібринолізу проводили за допомогою аналізу загального гемостатичного потенціалу (ЗГП) (overall haemostasis potential), використовуючи методику, що включає параметри кривої залежності величини поглинання світла згустком при 405 нм від часу. Криву, яка відтворює процеси утворення та руйнування згустку у плазмі крові у присутності тромбопластину і тканинного активатора плазміногену (t-PA), реєстрували на мікрорідері Multiskan (Фінляндія) [21, 83]. За допомогою спектрофотометра реєстрували абсорбцію світла, при 405 нм, фібриновим згустком, який утворювався в спектрофотометричній кюветі, у яку послідовно додавали до 0,05 М HEPES буфера pH 7,4, що містив 0,15 М хлориду натрію, 70 мкл плазми крові, t-PA фірми (Boehringer Ingelheim) до кінцевої концентрації 75 IU/мл і АЧТЧ-реагент фірми (Ренам). Ініціація процесу згортання плазми відбувалась при додаванні 25 мМ хлориду кальцію. Загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) оцінювали за величиною площі під кривою мутності згустку в період запуску процесу згортання плазми до моменту його повного руйнування у присутності t-PA. Згортаючий потенціал (ЗП) вираховували як площу під кривою утворення згустку за відсутності t-PA, а фібринолітичний потенціал (ФП) – як різницю між значеннями ЗП та ЗГП. Усі отримані величини виражали в одиницях оптичної густини, помноженої на час у секундах (о.о/с) [21]. У дослідженнях контролем слугували реакційні суміші без тромбопластину, при цьому

величину поглинання світла при 405 нм у контролі віднімали від отриманих величин поглинання у дослідженнях (рис. 2.1).

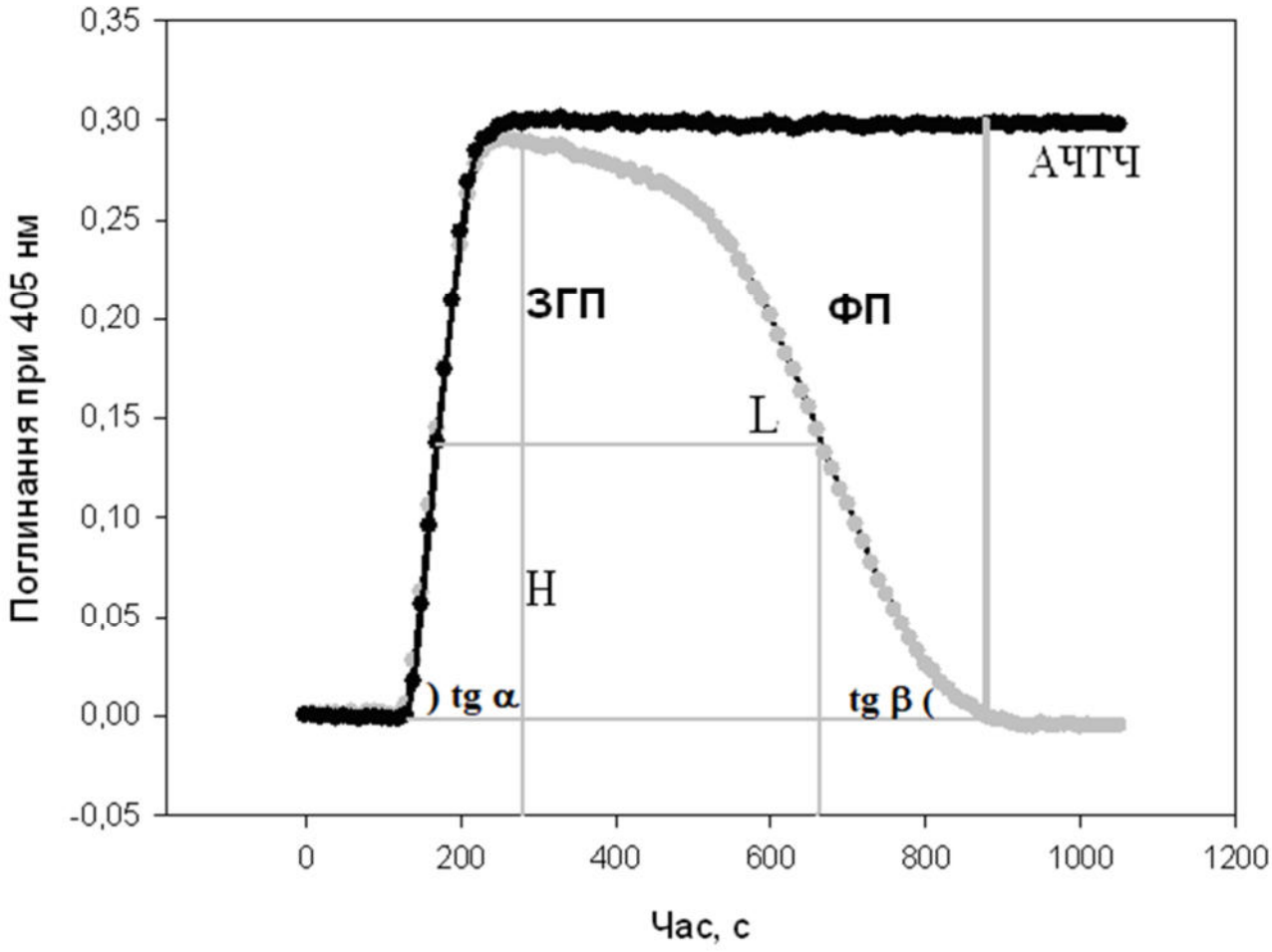

Рис. 2.1 Графік зсідання плазми крові ініційований АЧТЧ-реагентом у відсутності t-PA (темна крива) та його присутності (світла крива): t – лаг період згортання плазми; ФП – площа під кривою, що відповідає величині фібринолітичного потенціалу плазми в о.о./с; ЗГП – площа під кривою, яка відповідає величині загального гемостатичного потенціалу в о.о./с; ЗГП+ФП = площі ЗП (згортаючий потенціал); Н – максимальна мутність згустку плазми; tg α – швидкість формування фібринових фібрил; tg β – швидкість руйнування фібринового згустку; L – час напівруйнування згустку плазми.

2.2 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм “Microsoft Excel 2007” і “Stat Soft Statistica v. 6.0” відповідно до рекомендацій. З урахуванням розподілення основних показників досліджуваних параметрів використовували метод парного кореляційного аналізу Пірсона з визначенням зв’язків між окремими параметрами (r) та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, а також визначали середні значення величин параметрів, їхнє стандартне відхилення та рівень значущості (p). Достовірними відмінності вважали при $p < 0,05$. З метою ущільнення отриманої інформації використовували метод головних компонент як один із методів факторіального аналізу з аналізом відсотку загальної дисперсії, яку описує кожна компонента.

2.3 Клінічна характеристика обстежених хворих

Наукова робота виконана шляхом проведення комплексного аналізу та проспективного дослідження, у якому був задіяний 91 хворий з ІХС та проведеною перкутанною коронарною ангіопластикою. Усі хворі знаходились на лікуванні у КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології“ в період з 01.2015 по 04.2017 рік. Проведено метааналіз 1350 історій хвороби, які містили дані коронарографічного та загально-клінічного обстеження. У результаті рандомізації у дослідження включено 59 хворих із коронарною ангіопластикою без рестенозу у стенті та 32 хворих, у яких у анамнезі відбувся пізній рестеноз стента (після 6 місяців з моменту імплантації стент-системи) за даними коронароангіографії. Вік обстежених хворих коливався від 33 до 80 років та у середньому складав $58,2 \pm 0,99$ роки. Серед обстежених хворих було 77 чоловіків та 14 жінок, з яких з рестенозом 26 чоловіків та 6 жінок. За віком, згідно рекомендацій ВООЗ від 21.02.2015 року, 54,95 % хворих відповідали

середньому віку, 34,05 % – похилому, 8,8 % – молодому та 2,2 % – старечому (рис.2.2). У групу контролю увійшли 20 практично здорових осіб (16 чоловіків та 4 жінки), віком від 30 до 75 років, з відсутніми ознаками ІХС (згідно шкали оцінки ймовірності наявності у пацієнта ІХС, протокол № 152 від 02.03.2016 р., зі змінами від 23.09.2016 р. протокол № 994).

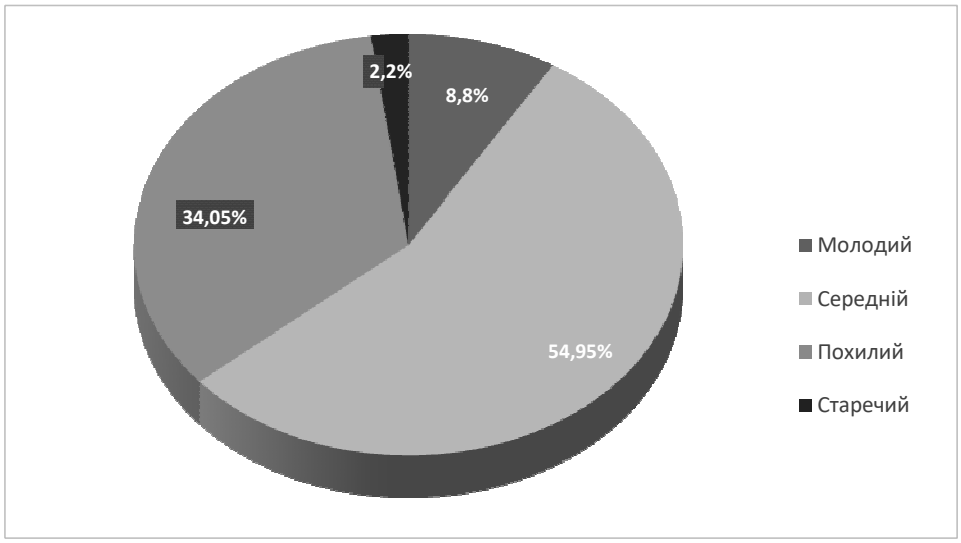

Рис.2.2 Розподіл хворих за віком

1 – молодий вік (25 – 44 роки); 2 – середній вік (45 - 60 років); 3 – похилий вік (61 – 75 років); 4 – старечий вік (старше 76 років)

Якісна рандомізація, окрім вікового розподілу, включала розподілення за статтю, серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, наявністю перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету та враховувала протокольне виконання подвійної антиагрегантної, гіпотензивної та гіпохолестеринемічної терапії. Як свідчать дані таблиці 2.1, кількість чоловіків, які пройшли перкутанну коронарну ангіопластику у 5,5 разів перевищувала аналогічний показник у жінок. За даними історій хвороби ХСН відмічена у всіх хворих, при цьому СН І зустрічалась достовірно частіше (45,8 %) у групі хворих без рестенозу у стенті, у порівнянні з хворими з рестенозом (25,0 %) ($p < 0,05$), а СН ІІА спостерігалась достовірно частіше у групі з

рестенозом (75,0 %), ніж у хворих без рестенозу (54,2 %) (p < 0,05). Взагалі ж у групі з рестенозом кількість хворих з СН IIА була достовірно більшою (p < 0,001). Необхідно зазначити, що у всій групі досліджуваних хворих, тільки 8,8 % обстежених пацієнтів не страждали на артеріальну гіпертензію, а 81,3 % – перенесли у минулому інфаркт міокарда. У 26,4 % хворих загальної групи було діагностовано цукровий діабет II типу, при цьому таких хворих було дещо більше у групі з рестенозом (37,5 % проти 20,3 %), проте без достовірної різниці (p > 0,05). У загальній групі за клінічними показами часткова відмова від (ПАТ), у яку входили клопідогрель 75 мг та аспірин 75-100 мг, спостерігалась в 14,3 % випадків (після 6 місяців прийому) (8,5 % у хворих без рестенозу та у 25,0 % у хворих з рестенозом) (p > 0,05).

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Клінічні дані	Групи хворих		p
		Без рестенозу (n = 59)	З рестенозом (n = 32)	
1	Середній вік	57,82±1,06	59,90±1,59	> 0,10
2	Стать: а) чол. Б) жін.	51 (86,4 %) 8 (13,6 %)	26 (81,2 %) 6 (18,8 %)	> 0,05 > 0,05
3	ХСН: а) – СН I б) –СН IIА	27 (45,8 %) 32 (54,2 %)	8 (25,0 %) 24 (75,0 %)*	< 0,05 < 0,05
4	АГ	53 (89,8 %)	30 (93,4 %)	> 0,05
5	ІМ	50 (84,7 %)	24 (75,0 %)	> 0,05
6	ЦД	12 (20,3 %)	12 (37,5 %)	> 0,05
7	ПАТ: «так» «ні»	54 (91,5 %) 5 (8,5 %)	24 (75,0 %) 8 (25,0 %)	> 0,05 > 0,05

Примітки: ХСН – хронічна серцева недостатність; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМ – інфаркт міокарда; ЦД – цукровий діабет; ПАТ – подвійна антиагрегантна терапія: «так» – у повному обсязі; «ні» – виконувалась частково. * – p а-б < 0,001.

Перед інвазивним втручанням, після підписання інформованої згоди, враховували також показники коагулограми хворих, які входили до загальноклінічного обстеження (табл. 2.2) та анатомічні, препроцедурні і технічні показники, які включали ангіографічну характеристику стенозу, місце ураження коронарної судини, тип стенту, їх кількість, середній діаметр та середню довжину стенту (табл. 2.3).

Таблиця 2.2

Показники коагулограми у досліджуваних хворих перед стентуванням

№ з/п	Показники	Групи хворих		P
		Без рестенозу (n = 59)	З рестенозом (n = 32)	
1	ПТЧ с.(N=16-18)	26,25±0,32	25,25±0,67	> 0,10
2	ЧР с. (N=60-120)	91,0±1,00	89,1±1,43	> 0,10
3	Фг-А мг/мл	4,32±0,15	4,18±0,24	> 0,10
4	Фа год. (N до 5)	2,56±0,09	2,44±0,11	> 0,10

Примітки: ПТЧ – протромбіновий час; ЧР – час рекальцифікації; Фг-А – фібриноген А; Фа – фібринолітична активність.

Таблиця 2.3

Анатомічні, препроцедурні та технічні показники у хворих із ІХС на період коронарної ангіопластики

№ з/п	Показники	Групи хворих		p
		Без рестенозу (n = 59)	З рестенозом (n = 32)	
1	2	3	4	5
1.	Тип ураження: а) – А б) – В	 51 (86,4 %) 8 (13,6 %)	 9 (28,1 %) 23 (71,9 %)	 < 0,001 < 0,001
2.	Місце ураження: а) – ПМШГ б) – ОА в) – ПКА	 33 (55,9 %) 10 (16,9 %) 16 (27,2 %)	 14 (43,8 %) 7 (21,9 %) 11 (34,3 %)	 > 0,05 > 0,05 > 0,05

Продовження табл. 2.3

1	2	3	4	5
3.	Тип стента: а) без покриття б) з покриттям	 49 (83,1 %) 10 (16,9 %)	 22 (68,8 %) 10 (31,2 %)	 > 0,05 > 0,05
4.	% хворих з двома і більше стентами	5 (8,5 %)	18 (56,3 %)	< 0,001
5.	Середній діаметр стента	3,15±0,08	2,91±0,55	> 0,10
6.	Середня довжина стента	25,04±0,80	25,19±1,09	> 0,10

Примітки: ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ОА – огинаюча артерія; ПКА – права коронарна артерія.

Дані таблиці 2.3 свідчать, що за місцем ураження коронарної артерії групи практично не відрізнялися та були досить близькими за типами використаних стентів і стентів у одного хворого.

Натомість, спостерігалась достовірна відмінність ($p < 0,001$) у кількості рестенозів, залежно від типу ураження коронарних артерій (тип А, тип В).

Так у групі з рестенозом два і більше стентів було встановлено у 56,3% хворих, тоді як у хворих без рестенозу тільки у 8,5 % ($p < 0,001$).

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Інформована згода хворого взяти участь у дослідженні .
2. Наявність ІХС та проведеної перкутанної коронарної ангіопластики у хворих з типом А та В ураження коронарних судин.
3. Серцева недостатність не вище СН ІІА стадії (за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка).
4. Згода приймати подвійну антиагрегантна терапію відповідно до протоколу.
5. Відсутність онкологічних та гематологічних захворювань.
6. Відсутність постійної форми фібриляції передсердь.

7. Відсутність призначень прямих або непрямих антикоагулянтів.
8. Відсутність гострого або раннього рестенозу стенту.
9. Відсутність ознак ниркової недостатності.
10. Відсутність гострого коронарного синдрому (ГКС).
11. Відсутність клапанних вад серця.
12. Відсутність ознак запальних процесів.

Ангіографічна характеристика стенозів: до типу А ураження судин серця відносили мінімальний комплекс, а саме: локальне ураження до 10 мм, концентричне ураження з вигином сегменту до 45° з неповною оклюзією, відсутність крупних гілок в області стенозу та незначний кальциноз. До типу В ураження відносили середній комплекс: тубулярне ураження до 20 мм, ексцентричне ураження, незначно звивисте з вигином від 45°до 90° та повною оклюзією, розташоване в області біфуркації з наявністю тромбозу, неправильного контуру і наявністю середнього або значного кальцинозу (за класифікацією враження коронарний артерій ACC/AHA) [102].

Дизайн дослідження:

1. Усім хворим, які були включені у дослідження, на етапі госпіталізації проводилось загально-клінічне обстеження, а саме: загальні аналізи крові та сечі, коагулограма, рівень креатиніну, ЕКГ в 12-ти відведеннях, ЕхоКГ серця (дані історій хвороб).

2. Кожному хворому додатково одночасно проводили забір крові для дослідження показників гемостазу (розчинний фібрин, Д-димер, протеїн С, фібриноген, екамуліновий та протромбіновий індекс), а також параметрів гемостазу (згортаючий, загальний гемостатичний та фібринолітичний потенціали).

3. Упродовж 18 місяців проводили спостереження за хворими в амбулаторному і телефонному режимі (1 раз в 6 місяців) та фіксували усі випадки виникнення рестенозу (за даними реєстру КНП «Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної

патології»), прихильність до протокольного лікування (анамнестично), появу нападів стенокардії (за даними тесту оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками, протокол № 152 від 02.03.2016 р. зі змінами від 23.09.2916 р. № 994 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця») та інших ускладнень.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- 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. Заічко, Е. В. Луговськой, Т. М. Платонова, І. М. Колеснікова, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Н. В. Сторожук // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2017. – С. 27.

- Сторожук Н. В. Залежність частоти рестенозу і ретромбозу від типу стента у хворих із ішемічною хворобою серця після перкутанної ангіопластики коронарних артерій / Н. В. Сторожук, Я. Й. Тросцінська // Збірник тез наукових робіт учасників XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18–20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2018. – С. 363.

- Сторожук Н. В. Комплексна характеристика причин рестенозу у хворих із коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук, О. Ф. Білонько, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 1 (146). – С. 128-130.

- Сторожук Н. В. Метааналіз частоти та причин виникнення рестенозу у хворих із перкутанною ангіопластикою коронарних судин / Н. В. Сторожук // 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. 258-259.

РОЗДІЛ 3
ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ПРО- ТА АНТИКОАГУЛЯНТНИХ ЛАНОК ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПЕРЕНЕСЕНОЮ ПЕРКУТАННОЮ КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ

3.1 Характеристика про- та антикоагулянтної ланки гемостазу у досліджуваних хворих

Як уже зазначалось, процедура імплантації стента не завжди забезпечує гарантоване стійке його функціонування, що спонукало низку досліджень, метою яких було виявлення нових предикторів розвитку рестенозу в стенті. Разом із тим проведені дослідження, що включали клінічні, біохімічні, ангіографічні, процедурні та інші фактори, не дали повної відповіді щодо причин розвитку рестенозу у даної категорії хворих. Із доведених клінічних факторів, які впливають на розвиток рестенозу, можливо виділити наявність в анамнезі цукрового діабету [103]. При цьому, за свідченням деяких авторів, навіть поява симптомів стенокардії не є досить надійним маркером розвитку рестенозу, так як у багатьох випадках спостерігається безсимптомний розвиток цього ускладнення [47, 104]. У зв'язку з вищезазначеним до цього часу ангіографічне дослідження стану коронарного русла є домінуючим для верифікації даного ускладнення. Слід також зазначити, що наявність в анамнезі у пацієнтів перенесеного рестенозу може визначати схильність до його рецидиву [105]. Отже, прогностична складова розвитку рестенозу має бути покращена шляхом виявлення нових предикторів та механізмів його розвитку і, як результат, удосконалення заходів профілактики цього небезпечного ускладнення. На нашу думку, вагомий внесок у вирішення цієї проблеми може надати комплексне дослідження про- та антикоагулянтної ланки гемостазу. Відомо, що при активації системи згортання крові під дією тромбіну відбувається перетворення одного з основних білків коагуляції глікопротеїну – фібриногену у фібрин, а останній утворює волокна, які є основою кров'яного згустку. Попередником полімеризованого фібрину є

розчинний фібрин (фактор передтромбозу), а дериватом розщепленого фібрину плазміном є Д-димер (фактор посттромбозу), які можна вважати загальноприйнятими маркерами зазначених процесів [101, 106, 107, 108, 109]. За даними літературних джерел, не останнє місце в системі коагуляційного балансу належить інгібіторам згортання крові, одним із яких є природній антикоагулянт – протеїн С [20, 57, 58, 110, 111]. Комплексного ж використання зазначених факторів коагуляційної ланки гемостазу у якості маркерів рестенозу та тромбогенезу у хворих із ІХС та ПКА до цього не проводилось.

Таблиця 3.1

Показники гемостазу у різних групах хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Групи хворих	n	Показники гемостазу				
			рФ мкг/мл	Д-д нг/мл	рС %	Фг мг/мл	АЧТЧ с.
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Контроль	20	2,65± 0,37	95,0± 12,0	98,9± 9,6	2,26± 0,35	45,02± 4,16
2	Загальна група	91	4,67± 0,25*	48,44± 4,87*	93,5± 1,6	4,27± 0,14*	49,10± 1,00
3	Жінки	14 (15,4 %)	4,44± 0,62*	38,64± 5,33*	96,2± 4,8	4,53± 0,49*	45,40± 1,88
4	Чоловіки	77 (84,6 %)	4,71± 0,31*	50,22± 5,17*	93,0± 1,8	4,22± 0,16*	49,77± 1,11
5	Хворі з рестенозом	32 (35,2 %)	5,71± 0,50*	49,25± 9,52*	81,0± 3,0	4,12± 0,26*	52,00± 1,54
6	Хворі без рестенозу	59 (64,8 %)	4,11± 0,33*	48,00± 6,29*	100,3± 2,1	4,35± 0,18*	47,50± 1,32

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
7	Хворі зі стенокардією	20 (22,0 %)	4,02± 0,34*	42,60± 5,76*	96,8± 3,8	4,62± 0,39*	48,10± 2,31
8	Хворі без стенокардії	39 (42,9 %)	4,16± 0,44*	50,77± 8,34*	102,1± 3,1	4,21± 0,16*	51,04± 1,89
9	p		p_{5-6} < 0,02	p_{3-4} > 0,05	p_{5-6} < 0,001	-	-

Примітки: * - достовірність з контролем при p < 0,02÷ 0,001.

Результати проведених досліджень виявили у загальній групі хворих достовірне (p < 0,001) підвищення концентрації рФ порівняно з групою контролю, яке відповідало 4,67 ± 0,25 мкг/мл проти 2,65 ± 0,37 мкг/мл відповідно (табл. 3.1). При цьому одночасне паралельне визначення рівня Д-димеру у цій групі засвідчило достовірне дворазове зниження цього показника відносно контролю (p < 0,001). Звертає на себе увагу і той факт, що вказані зміни концентрацій рФ та Д-д спостерігались на тлі значного підвищення рівня фібриногену до 4,27 ± 0,14 мг/мл проти 2,26 ± 0,35 мг/мл у контрольному визначенні (p < 0,001). Необхідно також зазначити, що рівень природного антикоагулянту – протеїну С проявляв тенденцію до зниження найбільш помітно у хворих з рестенозом, але у межах граничних показників. Гендерні ж відмінності досліджуваних показників гемостазу спостерігались лише при визначенні Д-д, при цьому у групі жінок його рівень мав тенденцію до зниження, у порівнянні з групою чоловіків (p > 0,05). Активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ) достовірно не змінювався у жодній із обстежених груп (хворі не отримували прямі антикоагулянти на цьому етапі обстеження). У подальшому дослідженні для визначення співвідношень показників гемостазу, загальна група була розділена на пацієнтів, у яких в анамнезі був рестеноз стента після шести місяців з моменту ангіопластики та пацієнтів без повторного рестенозу стентованої артерії.

Як свідчать результати досліджень, у хворих із рестенозом стентованої коронарної артерії в анамнезі за визначений період спостереження концентрація рФ, як одного із маркерів тромбінемії, була достовірно вищою, ніж у хворих без повторного рестенозу, та становила 5,71 ± 0,50 мкг/мл проти 4,11 ± 0,33 мкг/мл ($p < 0,05$). Натомість рівень протеїну С у групі хворих з рестенозом мав тенденцію до зниження при однаково високому рівні фібриногенемії, характерної для обох груп (табл. 3.1). Усе вищезазначене свідчить, що пацієнти з ІХС, які перенесли ангіопластику, незалежно від ускладнень, пов'язаних з виникненням рестенозу в анамнезі, мають досить високий загальний ризик тромбозу, що підтверджується підвищеною концентрацією одного із визнаних маркерів передтромбозу – розчинного фібрину, який спостерігається у 68,1 % хворих. З іншого боку зростання концентрації рФ у плазмі крові не викликало відповідної реакції Д-д, який характеризує процес посттромбозу, пов'язаний із лізисом тромбу. Більш того, як уже було зазначено, концентрації Д-д достовірно знижувались у 90,1 % хворих і більш помітно у жінок. Вказаний дисбаланс у системі гемостазу у даних хворих необхідно трактувати, як недостатній процес фібринолізу при досить повільному розвитку рестенозу стенту або як виснаження фібринолітичної ланки гемостазу, що потребує подальшого окремого детального вивчення. Значне збільшення (вище 3 мг/мл) концентрації фібриногену у 83,5 % хворих, яке спостерігалось паралельно зі зростанням рівня рФ, характеризує загальний потенціал ланки згортання, оскільки фібриноген є єдиним білком, з якого утворюється фібрин [20]. Якщо до цього додати той факт, що у 40,7 % хворих спостерігалось також зменшення концентрації рС нижче 90 %, що підтверджує високий ризик можливого тромбоутворення, то при цьому можна констатувати наявність значної переваги коагуляційної ланки гемостазу. При аналізі показників гемостазу у групі хворих без рестенозу з наявністю стенокардії навантаження та без такої, нами не виявлено достовірних відмінностей їхніх значень. Разом із тим, у хворих зі стенокардією відмічались тенденції до зменшення рівня Д-д та

підвищення концентрації Фг у плазмі крові. Оскільки розчинний фібрин виявився найбільш динамічною складовою гемостазу у хворих з рестенозом, було логічним оцінити його кореляційні взаємозв'язки з іншими показниками гемостазу в обох групах.

Проведена парна кореляція досліджуваних показників гемостазу з рФ у загальній групі хворих виявила прямий помірний лінійний зв'язок між рФ і Д-д ($r = 0,54$) ($p < 0,01$) та слабкий помірний прямий зв'язок з Фг ($r = 0,26$) ($p > 0,05$). При цьому у рС та АЧТЧ спостерігався слабкий негативний кореляційний зв'язок з рФ ($r = - 0,15$ та $- 0,12$, відповідно ($p > 0,1$) (рис. 3.1). Оцінюючи всю групу хворих з ПКА, можливо стверджувати, що у відповідь на зростання концентрації рФ і Фг у плазмі крові, виникала відповідна помірна реакція Д-д при відсутності реакції антикоагулянтної ланки, представником якої є рС і факторів, що характеризують порушення внутрішнього шляху згортання крові (АЧТЧ).

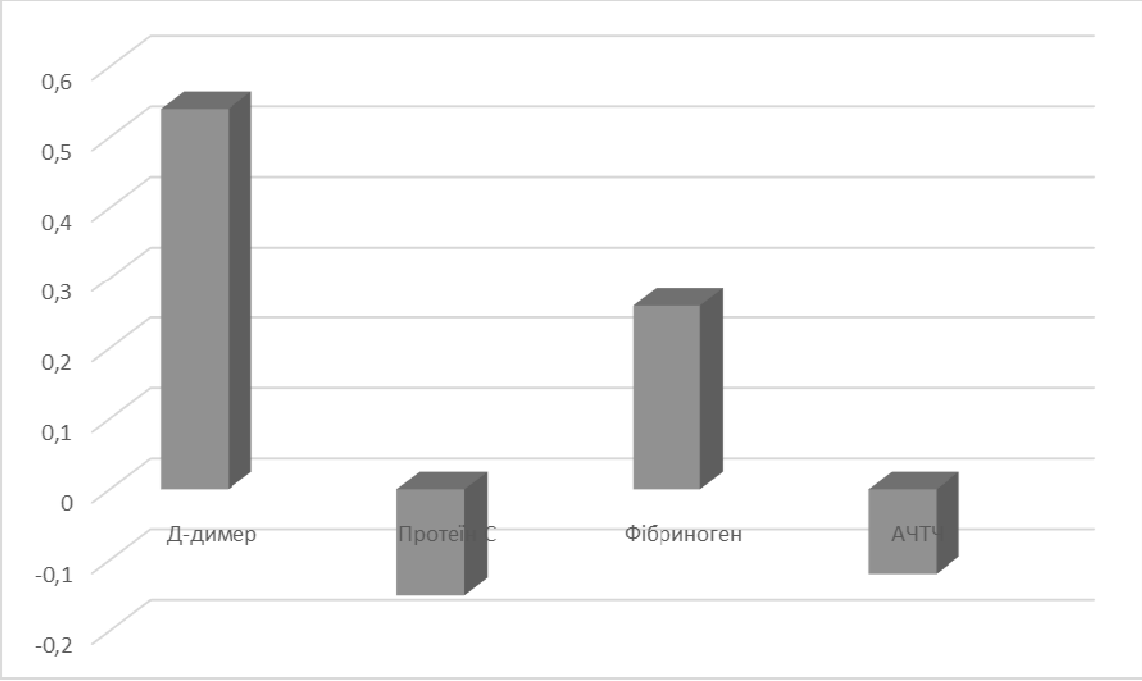

Рис. 3.1 Коефіцієнти кореляції досліджуваних показників гемостазу з рФ у загальній групі

Дослідження кореляційних зв'язків у визначених групах (з рестенозом в анамнезі та без рестенозу), свідчить, що у групі без повторного рестенозу після імплантації стенту, характер та направленість кореляційних зв'язків

залишались практично незмінними (рис. 3.2), тоді як у групі з рестенозом спостерігалась пряма помірна кореляція рФ з Фг (r = 0,50) (p < 0,01) при збереженні прямих помірних зв'язків з Д-д (r = 0,50) (p < 0,01) (рис.3.3).

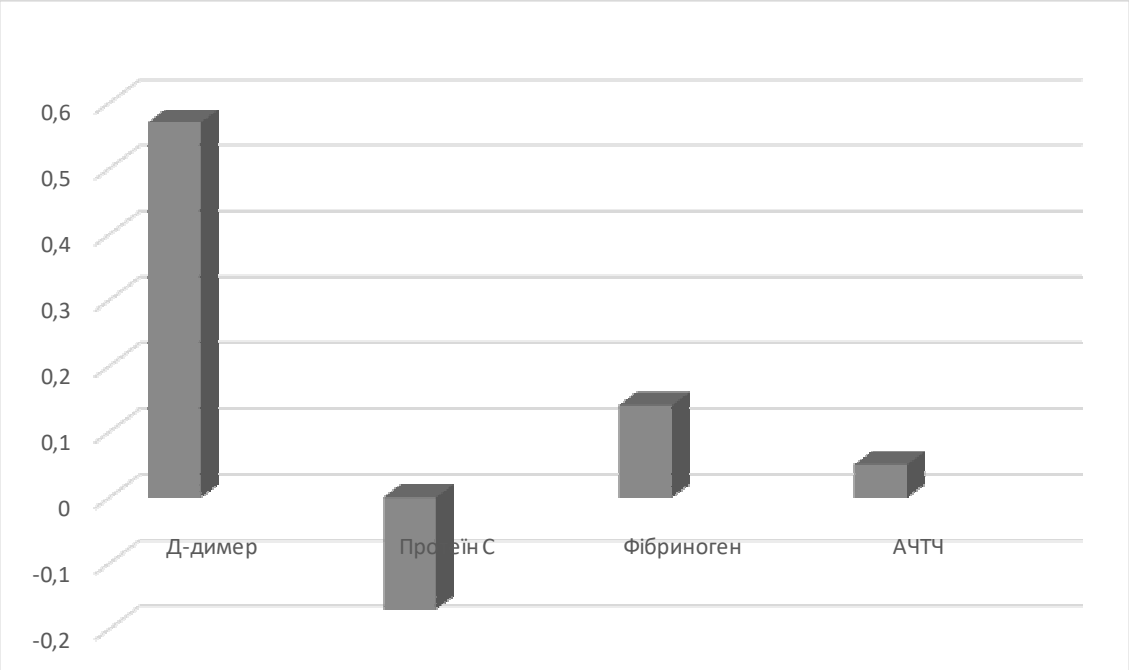

Рис. 3.2 Коефіцієнти кореляції досліджуваних показників гемостазу з рФ у групі хворих без рестенозу імплантованого стента

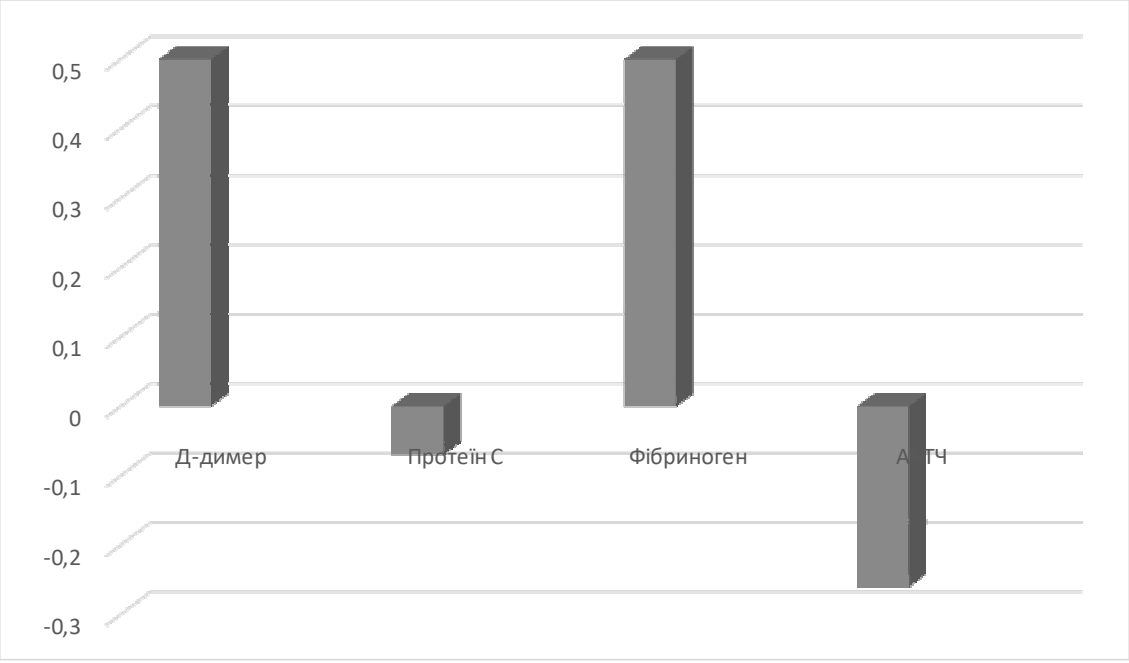

Рис. 3.3 Коефіцієнти кореляції досліджуваних показників гемостазу з рФ у групі хворих із рестенозом стента в анамнезі

Звертає на себе увагу, що реакція антикоагулянтної ланки продовжувала залишатись негативною, але дещо у меншій мірі.

Враховуючи, що серед хворих без повторного рестенозу коронарної стентованої артерії знаходились хворі (n = 20), у яких анамнестично спостерігались епізоди стенокардії навантаження, то логічно виникло питання оцінки кореляційних зв'язків між рФ та іншими показниками гемостазу і у цій групі. Як свідчать розрахунки, у зазначеній групі хворих коефіцієнти кореляції мали таку ж направленість та величину, як і у групі з рестенозом (рис. 3.4), що може свідчити про підвищену у них тромбогенну готовність.

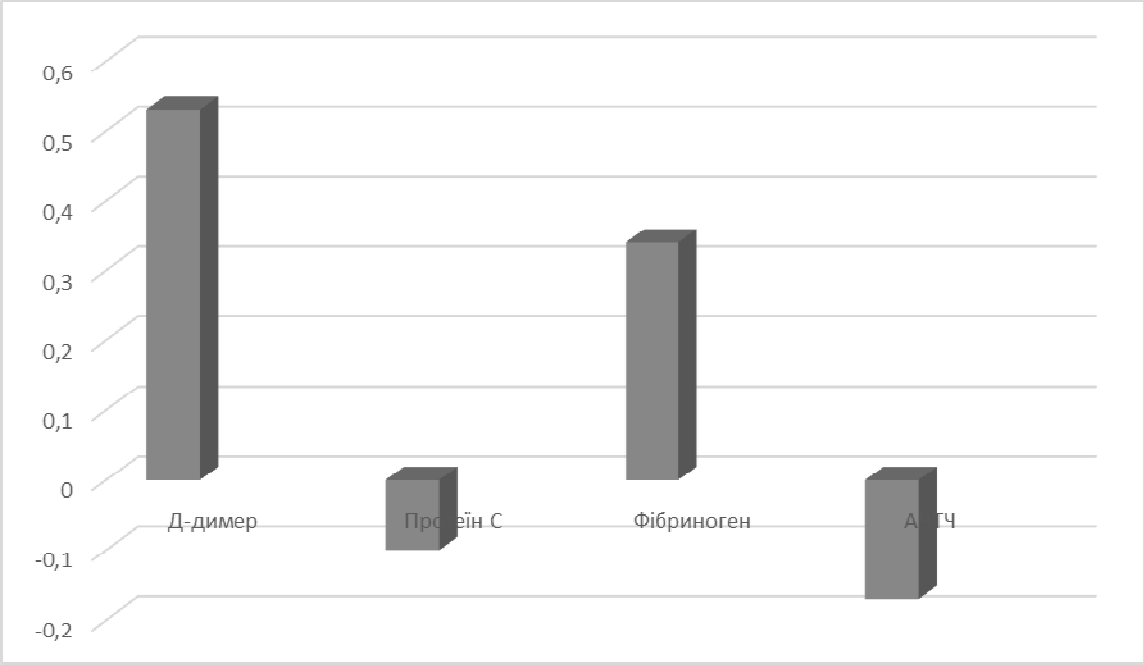

Рис. 3.4 Коефіцієнти кореляції досліджуваних показників гемостазу з рФ у групі хворих без рестенозу імплантованого стента при наявності стенокардії.

Одним із доказів активації системи згортання у досліджуваних хворих може бути також співвідношення природного антикоагулянту - рС з основним білком ланки згортання – Фг, яке демонструвало тенденцію до зростання у групі зі стенокардією (2,14 проти 1,98).

Отже, отримані результати свідчать, що у хворих які перенесли операцію ПКА, спостерігалось загальне достовірне збільшення концентрацій рФ і Фг

при значному пригніченні процесів фібринолізу та тенденції до зниження антикоагулянтної активності у хворих із рестенозом в анамнезі. Отже, досліджені показники гемостазу можуть використовуватись як досить інформативні інтегральні маркери можливого тромбогенезу.

3.2 Ранні маркери тромбінемії у хворих із ІХС та коронарною ангіопластикою

Відомо, що передвісниками тромбінемії можуть бути функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП), рівень яких при цьому патологічному стані зростає, оскільки тромбін розщеплює протромбін, утворюючи неактивну форму протромбіну-1 [72, 76, 112]. З метою практичного виявлення накопичення ФНФП використовують фермент активатор протромбіну – екамулін, виділений із отрути багатолускової ефи, який здатний активувати як протромбін, так і його функціонально неактивні форми [76].

Результати порівняння співвідношень протромбінового та екамулінового тесту дають змогу оцінити кількісний вміст ФНФП у кожному конкретному випадку. Так, на основі попереднього дослідження впливу препаратів претромбіну на час зсідання плазми крові практично здорових осіб за тестом екамулінового часу, були встановлені кількісні закономірності щодо вмісту ФНФП, за якими при перевищенні екамулінового індексу над протромбіновим від 10 % до 20 % їх вміст становить 1,2 мкг/мл, від 20 % до 40 % – 2,4 мкг/мл, від 40 % до 60 % – 3,6 мкг/мл [76]. Літературні дані свідчать також, що існує взаємозв'язок ФНФП з іншими показниками гемостазу, зокрема з рФ та рС [57, 58, 72, 76]. Взагалі ж ФНФП можливо вважати одними з перших ранніх маркерів активації процесу згортання крові, оскільки їх утворення відбувається при усіх патологічних станах пов'язаних з тромбофіліями [72, 112].

У досліджуваних нами хворих виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення екамуліново-протромбінового співвідношення як у загальній

групі, так і у групах з рестенозом та без рестенозу коронарної артерії, яке у середньому відповідало концентрації ФНФП на рівні 1,2 мкг/мл (табл. 3.2). Взагалі ж зростання рівня ФНФП спостерігалось у 27 з 32 хворих із рестенозом в анамнезі (84,4 %), при цьому у 10 хворих (31,3 %) значення ФНФП перевищувало 20 %, що кількісно відповідало 2,4 мкг/мл. Необхідно зазначити, що у зазначених 10 хворих значне підвищення ФНФП асоціювалось із помітним зростанням рівня рФ до 6,91 ± 1,28 мкг/мл проти 5,71 ± 0,50 мкг/мл у всій групі з рестенозом ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що у групі хворих без рестенозу також можливо виділити групу з 12 пацієнтів (20,3 %), у яких спостерігалось накопичення ФНФП вище 20 %, але при цьому не відбувалось достовірного підвищення рівня рФ та суттєвих змін інших показників гемостазу. Натомість, наявність стенокардії призводить до достовірного зниження ФНФП ($p < 0,05$), що можливо пояснюється активацією процесів згортання у яких задіяні інші ланки гемостазу, що реалізуються через Фг, який має тенденцію до зростання у цієї категорії хворих (табл. 3.1). Необхідно також зазначити, що значення МНВ у всіх групах хворих відповідало нормальним значенням з помітною тенденцією до зниження у жінок та у хворих зі стенокардією.

Проведений кореляційний аналіз з метою виявлення сили взаємозв'язків між ФНФП та іншими складовими гемостазу, свідчить, що у групі хворих без рестенозу стента спостерігалась помірна пряма залежність з Д-д ($r = 0,36$, $p < 0,05$) та слабка з МНВ ($r = 0,27$, $p > 0,05$), тоді як рС з ФНФП демонстрував слабку негативну залежність ($r = - 0,27$, $p > 0,05$) (рис. 3.5). Натомість не спостерігалось асоціативних зв'язків ФНФП з рФ та Фг, що є цілком логічним, оскільки рФ на цьому ранньому етапі додатково ще не утворюється, як і не відбувається відповідно додаткового синтезу Фг.

У хворих із рестенозом в анамнезі, картина досліджених кореляційних зв'язків дещо змінювалась, а саме: з'являлась пряма слабка залежність ФНФП із рФ ($r = 0,23$) ($p > 0,05$), зменшувалась негативна залежність з рС

(r = - 0,12) (p > 0,1) та спостерігалась пряма помірна залежність з МНВ (r = 0,43) (p < 0,02) (рис. 3.6).

Таблиця 3.2

Показники функціонально неактивних форм протромбіну та міжнародного нормалізаційного відношення у різних групах хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Групи хворих	n	Показники гемостазу	
			ФНФП % (ЕІ/ПІ)	МНВ
1	Контроль	20	99,5±2,03	1,05± 0,03
2	Загальна група	91	111,7±1,29*	1,01± 0,01
3	Хворі з рестенозом	32	113,1±2,39*	1,03± 0,02
4	Хворі без рестенозу	59	109,5±2,13*	1,00± 0,02
5	Чоловіки	77	111,8±2,05*	1,02±0,01
6	Жінки	14	111,3±4,55*	0,98±0,02
7	Хворі зі стенокардією	20	103,1±2,82	0,97±0,03
8	Хворі без стенокардії	39	112,8±3,17*	1,02±0,02
9	p		$p_{7-8} < 0,05$	-

Примітки: * - достовірність з контролем при p < 0,02÷ 0,001.

На основі отриманих даних можливо констатувати, що у хворих, які перенесли перкутанну коронарну ангіопластику, спостерігається процес накопичення ФНФП, при цьому у групі хворих з рестенозом зазначений процес відбувається у більшої кількості хворих і асоціюється в третині випадків зі значним підвищенням рівня рФ.

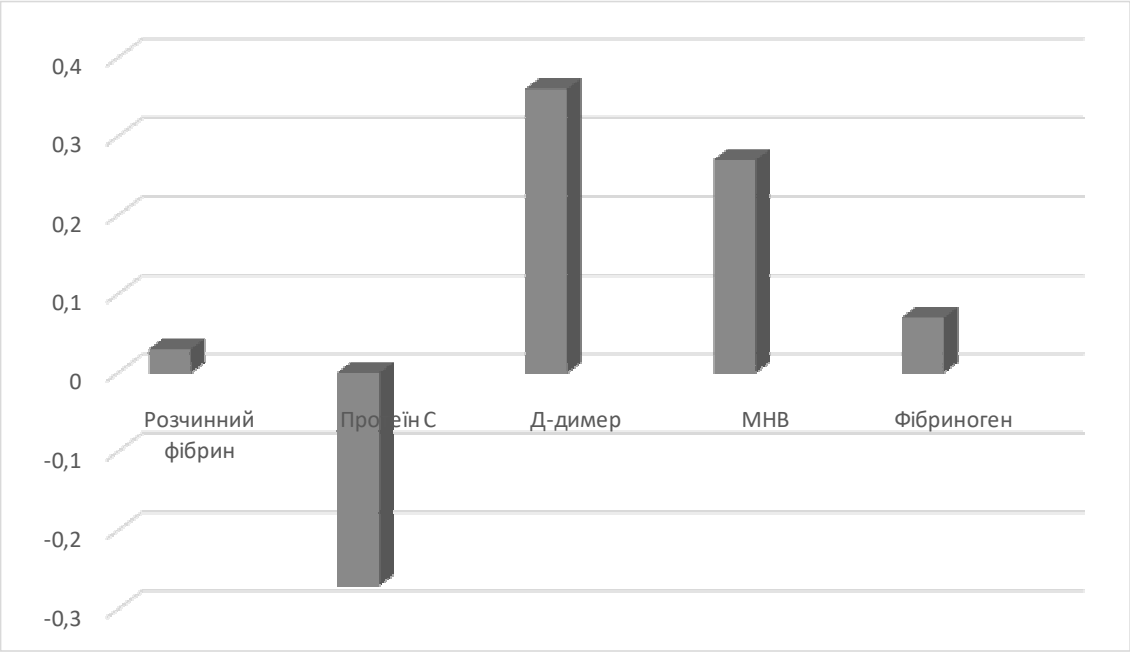

Рис. 3.5 Кореляційні зв'язки ФНФП із досліджуваними показниками гемостазу у хворих без рестенозу імплантованого стента

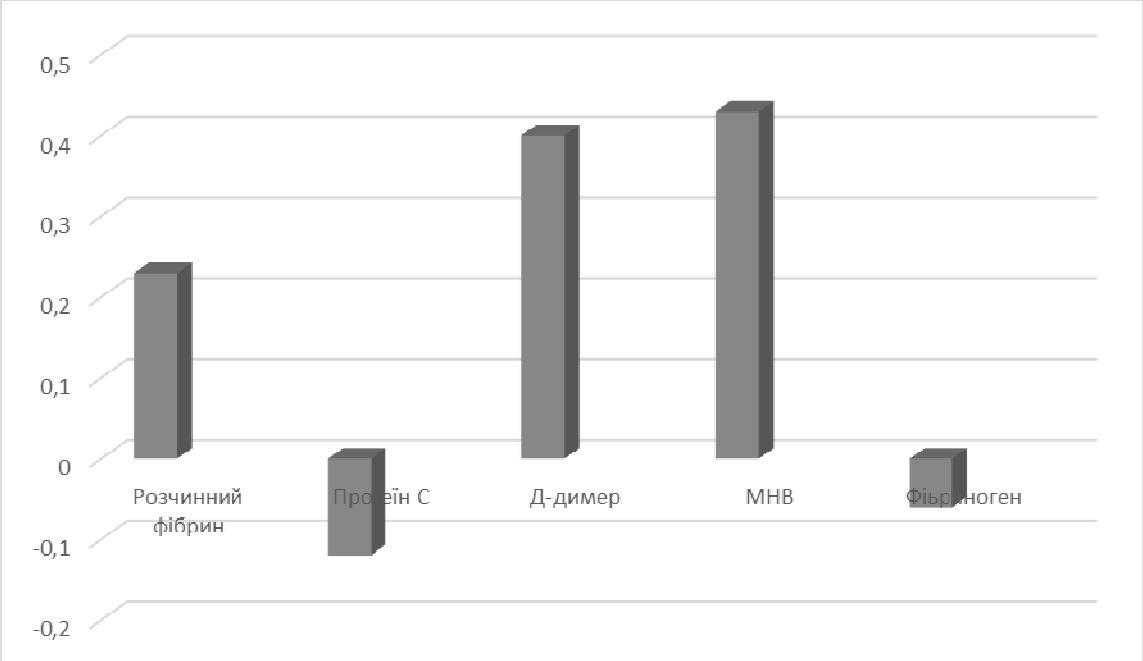

Рис. 3.6 Кореляційні зв'язки ФНФП з досліджуваними показниками гемостазу у групі хворих з рестенозом стента в анамнезі

Отже, наявність у плазмі крові високого рівня ФНФП, який асоціюється зі зростанням концентрації рФ, може слугувати раннім інформативним маркером активації ланки згортання у хворих із ІХС та ПКА.

Резюме. Комплексне дослідження різних ланок гемостазу покликане покращити прогностичну складову розвитку рестенозу стента у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою, за допомогою вивчення та впровадження нових інформативних маркерів можливого виникнення тромбінемії. Як свідчать результати даного розділу, у досліджуваної категорії хворих спостерігався значний дисбаланс у системі гемостазу, який проявлявся активацією її ланки згортання. Останнє має своє підтвердження у вигляді достовірного підвищення рівня рФ та Фг на тлі низької активності антикоагулянтної (рС) та фібринолітичної (Д-д) ланок гемостазу. При цьому зазначені процеси були значно помітніші у хворих з рестенозом стента в анамнезі. Є підстави також стверджувати, що деякі клінічні прояви ІХС, а саме стенокардія, не викликають суттєвих змін досліджуваних показників гемостазу, що відповідає і даним літератури [36]. Як свідчать дані

кореляційного аналізу, для групи хворих із рестенозом в анамнезі, інформативними інтегральними маркерами схильності до тромбоутворення можуть бути рФ, Д-д та Фг. Така думка має своє підтвердження і в літературних джерелах, у яких зазначається, що визначення рівня рФ в поєднанні з Д-д є одним із розширених лабораторних досліджень для діагностики тромбофілій та проведення ефективної раціональної лікарської допомоги фармакотерапевтичними засобами [59, 60, 88, 89, 113, 114, 115]. Останнє продиктовано тим, що по співставному підвищенню концентрації Д-д відносно рФ можливо опосередковано визначати інтенсивність розщеплення фібрину і його депозитів, тобто оцінювати процес фібринолізу [113]. Результати, отримані у досліджуваних групах хворих, виявили значну невідповідність між вказаними ланками гемостазу, а саме: досить низький рівень Д-д при високих концентраціях рФ, що є прямим свідченням неадекватного фібринолізу. Відомо, що у процесах коагуляції важливе місце відводиться глікопротеїну – фібриногену, який практично у всіх хворих достовірно перевищував показники контрольної групи. Як свідчать результати епідеміологічних досліджень, підвищені концентрації цього білку у плазмі крові впливають на розвиток таких захворювань, як інфаркт міокарду та інсульт [20], що пов'язують з його властивостями впливати на в'язкість крові через білки системи згортання (колаген, фібронектин) та агрегацію тромбоцитів. Якщо взяти до уваги, що у всіх досліджуваних хворих виявлено відсутність адекватної реакції антикоагулянтної системи, представником якої є рС (негативна кореляція рС з прокоагулянтними маркерами), то можливо прогнозувати досить низький рівень запобігання тромбінемії у критичний момент для цієї категорії хворих. Отже, розглянуті складові гемостазу (рФ, Д-д, рС, Фг) можуть використовуватись як досить інформативна компонента передтромбозу. Разом із тим, у практичній кардіології, з урахуванням високого ризику тромботичних ускладнень, необхідні і більш ранні маркери тромбінемії, до яких належать ФНФП [76]. При тромбінеміях підвищення рівня ФНФП пов'язують з реакцією

розщеплення протромбіну тромбіном, при якій і утворюються неактивні форми протромбіну F1 та претромбіну-1 [116, 117, 118].

У проведеному розділі підтверджено накопичення ФНФП у 84,4 % хворих при цьому хворі, у яких підвищення концентрації цього показника становило більше 20 % від норми, асоціювалось із подальшим достовірним підвищенням концентрації рФ, що виявилось характерним тільки для третини хворих із рестенозом в анамнезі. Для всіх груп хворих характерною виявилась відсутність прямих кореляційних зв'язків з рС, що відповідає даним інших досліджень, у яких зростання рівня ФНФП асоціюється зі зниженням рівня рС [71, 72, 76]. Відсутність же чіткої прямої залежності у загальній групі хворих ФНФП з рФ можливо пояснити недостатнім утворенням у всіх пацієнтів рФ на цій ранній стадії підвищення коагуляційного потенціалу крові.

Отже, наявність у плазмі крові високого рівня ФНФП, який асоціюється зі зростанням концентрації рФ, може слугувати раннім інформативним маркером активації ланки згортання гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою. Останнє особливо актуальне у хворих з рестенозом в анамнезі у яких, як свідчать дані дослідження, відбуваються більш значні порушення у системі гемостазу.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук Н. В. Деякі показники гемостазу у хворих із ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Е. В. Луговської, Б. Г. Сторожук, Т. М. Платонова, І. М. Колесникова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3(22). – С. 446-449.
- Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. М. Колеснікова, Р. В. Гоцуляк, Е. В. Луговської // 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. – С. 57.

- Сторожук Н. В. Показники про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих із ІХС та коронароангіопластикою / Н. В. Сторожук // Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених (15–17 квітня 2019 р., м. Тернопіль). – Тернопіль ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», 2019. – С. 22.

- Сторожук Н. В. Ранні маркери тромбінемії у хворих із ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Чернишенко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, О. П. Костюченко, Т. М. Платонова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 626-629.

- Сторожук Н. В. Характеристика про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих із ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук // 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. 7.

РОЗДІЛ 4
ЗГОРТАЮЧИЙ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛИ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ТА НЕУСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ПІСЛЯ ПЕРКУТАННОЇ КОРОНАРНОЇ АНГІОПЛАСТИКИ

Відомо, що до ускладнень, які супроводжують хворих із ІХС та ПКА, належить рестеноз місця стентування. Одним із патогенетичних факторів цього процесу є внутрішньосудинний тромбогенез, що характеризується системною активацією згортання крові [119]. Тому виявлення нових ранніх та доступних біохімічних маркерів діагностики даного ускладнення дає змогу своєчасно проводити корекцію порушень гемостазу. До одних із таких сучасних біохімічних маркерів можливо віднести загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) плазми крові (overall haemostasis potential), який дає можливість визначати баланс між ланками зсідання крові та фібринолізу. Вказаний метод базується на оцінці кривої залежності величини поглинання світла згустком від часу та є показником утворення і руйнування згустку в плазмі крові за присутності тромбопластину і тканинного активатору плазміногену (t-PA) [83]. При цьому, як уже повідомлялось, площа під кривою поглинання варіює у залежності від концентрацій прокоагулянтних, антикоагулянтних та фібринолітичних властивостей плазми крові і надає інформацію про баланс між зсіданням крові та фібринолізом [83, 84, 85, 86].

4.1 Характеристика загального гемостатичного і фібринолітичного потенціалів та їх складових у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

Як свідчать дані таблиці 4.1, у якій представлені результати кількісного аналізу отриманих кривих загального гемостатичного (ЗГП) та фібринолітичного (ФП) потенціалів, у хворих загальної групи порівняно з

контролем, спостерігалось достовірне ($p < 0,01$) зростання ЗГП, що призводило до паралельного достовірного збільшення ФП ($p < 0,05$). При цьому, відмічалось також подовження часу формування фібринових фібрил за даними t – лаг періоду ($p < 0,001$), часу напівруйнування згустку плазми (L) ($p < 0,001$) та з'являлась тенденція зростання максимальної мутності згустку плазми за величиною поглинання світла.

Таблиця 4.1

Параметри загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу				
			t с.	H о.о.	L с.	ЗГП о.о./с	ФП о.о./с
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Контроль	20	130,0± 12,7	0,325± 0,02	840,0± 29,7	209,3± 21,1	72,5± 4,33
2	Загальна група	91	174,8± 4,66***	0,358± 0,012	1109,5± 26,7***	313,8± 24,6**	97,6± 7,53**
3	Жінки	14	167,9± 6,27**	0,393± 0,024*	1273,6± 67,4***	413,1± 52,0***	113,7± 26,80
4	Чоловіки	77	176,1± 5,19***	0,352± 0,014	1079,6± 29,7***	295,7± 27,4*	94,7± 7,70*
5	Хворі з рестенозом	32	168,4± 5,55**	0,365± 0,015	1105,9± 50,8***	305,1± 32,0**	87,3± 9,91
6	Хворі без рестенозу	59	178,3± 5,62***	0,355± 0,017	1111,4± 35,4***	318,5± 32,4**	103,2± 10,06**

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8
7	Хворі зі стенокардією	20	173,0± 5,99**	0,315± 0,035	1065,5± 68,4**	308,6± 65,8	88,2± 21,32
8	Хворі без стенокардії	39	181,0± 7,45***	0,376± 0,021	1134,9± 36,5***	323,6± 24,7**	110,9± 11,77**
9	p		-	-	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$	$p_{3-4} < 0,05$	

Примітки: Достовірність з контролем * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Порівняння отриманих результатів у жінок та чоловіків вказувало на чіткі гендерні відмінності показників як ЗГП, так і деяких його складових. Так ЗГП у жінок достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник у чоловіків, що при цьому супроводжувалось тенденцією до скорочення t – лаг періоду ($p > 0,05$), подовженням часу напівруйнування згустку ($p < 0,01$) та збільшенням мутності згустку плазми ($p < 0,05$). Параметри ФП у жінок мали також тенденцію до зростання ($p > 0,05$). Особливий інтерес щодо змін параметрів гемостазу викликають хворі з рестенозом в анамнезі, які згідно літературними даними, є групою ризику повторного рестенозу [3, 11, 18]. Як і у загальній групі хворих у пацієнтів з рестенозом спостерігалось достовірне зростання ЗГП ($p < 0,01$) відносно контрольних показників, подовження часу напівруйнування згустку ($p < 0,001$) при стабільному t – лаг періоду його формування та тенденції до зниження ФП. У нашому дослідженні в окрему групу було віднесено хворих без рестенозу в стенті, яку, у свою чергу, розділили на пацієнтів зі стенокардією та без стенокардії. Оцінка показників отриманих кривих у групі хворих без рестенозу у стенті, виявила незначні

відмінності порівняно з загальною групою, що полягали у дещо більшому паралельному зростанні ФП у відповідь на підвищення ЗГП та у тенденції до подовження t – лаг періоду ($p > 0,10$). Порівняльна ж оцінка параметрів гемостазу у групах хворих зі стенокардією та без стенокардії засвідчила тенденцію до скорочення t – лаг періоду у пацієнтів зі стенокардією ($p > 0,10$) у порівнянні з хворими без стенокардії, а також тенденцію до зниження ЗГП та ФП, що може свідчити про можливу активацію фібринолізу.

Визначення кореляційних зв'язків основних складових ЗГП та ФП у різних групах хворих засвідчило, що вони мають однонаправлений позитивний характер; від помірного до сильного ($r = 0,56 \div 0,83$) ($p < 0,01 \div 0,001$) (рис. 4.1).

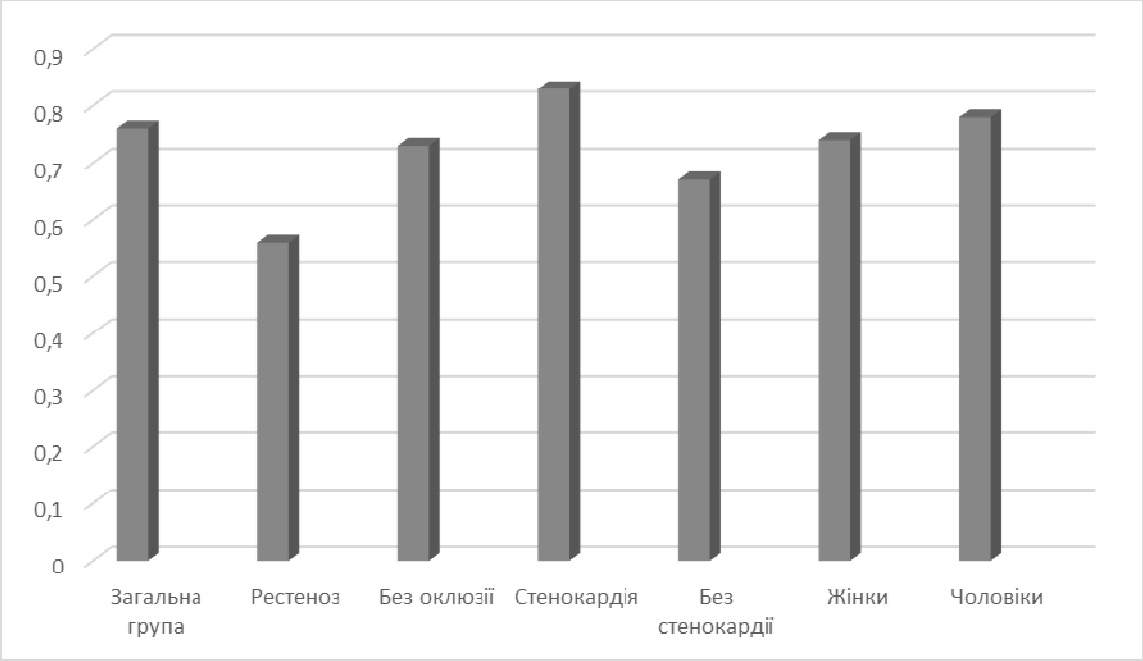

Рис. 4.1 Кореляційні зв'язки загального гемостатичного потенціалу (ЗГП) з фібринолітичним потенціалом (ФП) у різних групах хворих

Найбільш сильний кореляційний зв'язок між вказаними параметрами відмічався у хворих зі стенокардією, а найбільш слабкий у хворих із рестенозом в анамнезі. При цьому стать суттєво не впливала на показники

кореляції між цими параметрами. Залежність між ЗГП та t – лаг періодом згортання плазми характеризувалась у різних групах хворих в основному слабкою (r = - 0,22) (p > 0,05) та помірною негативною кореляцією (r = - 0,32) (p < 0,05) за виключенням її відсутності у хворих зі стенокардією, тоді як у хворих без стенокардії кореляція була більш помітною (r = - 0,32) (p < 0,05) (рис. 4.2). Між вказаними параметрами відмічалась також помітна різниця взаємозв'язку залежно від статті, де у жінок кореляція була відсутньою, а у чоловіків помірною негативною (r = - 0,31) (p < 0,05).

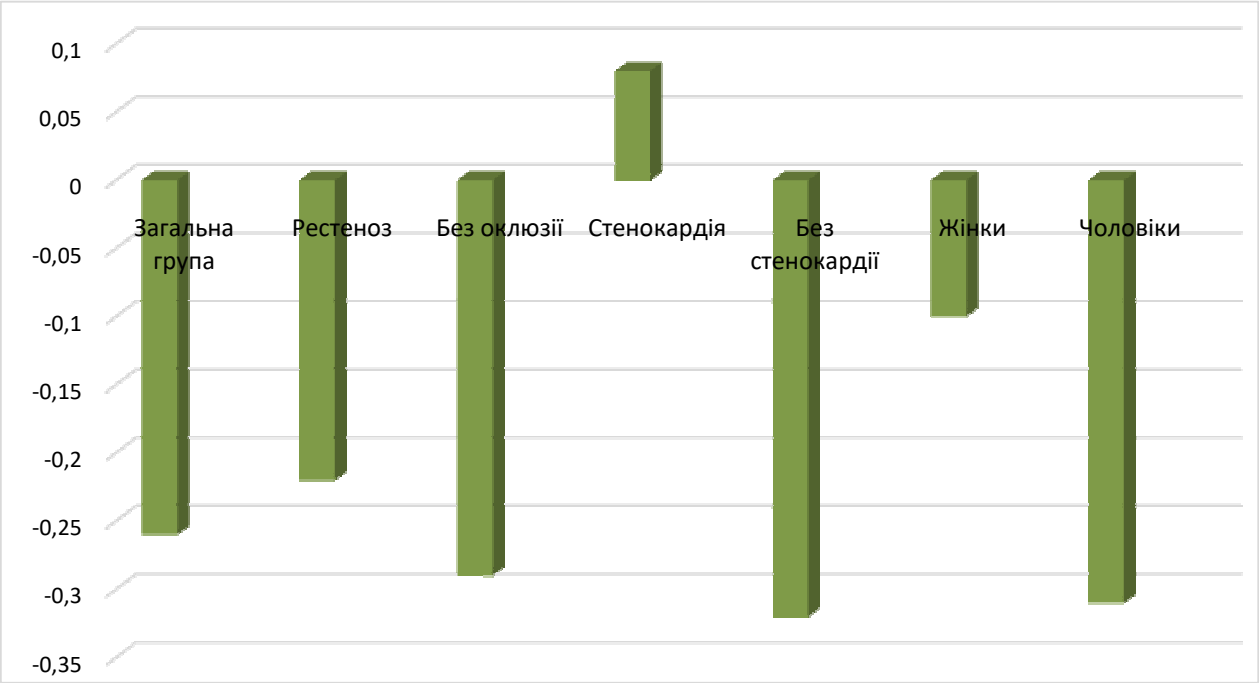

Рис. 4.2 Кореляційні зв'язки загального гемостатичного потенціалу з t – лаг періодом згортання плазми у різних групах хворих

Залежність ЗГП від максимальної мутності згустку плазми (максимальне поглинання світла) та часу напівруйнування згустку є очевидною, про що свідчать коефіцієнти кореляції у різних групах хворих (рис. 4.3, 4.4).

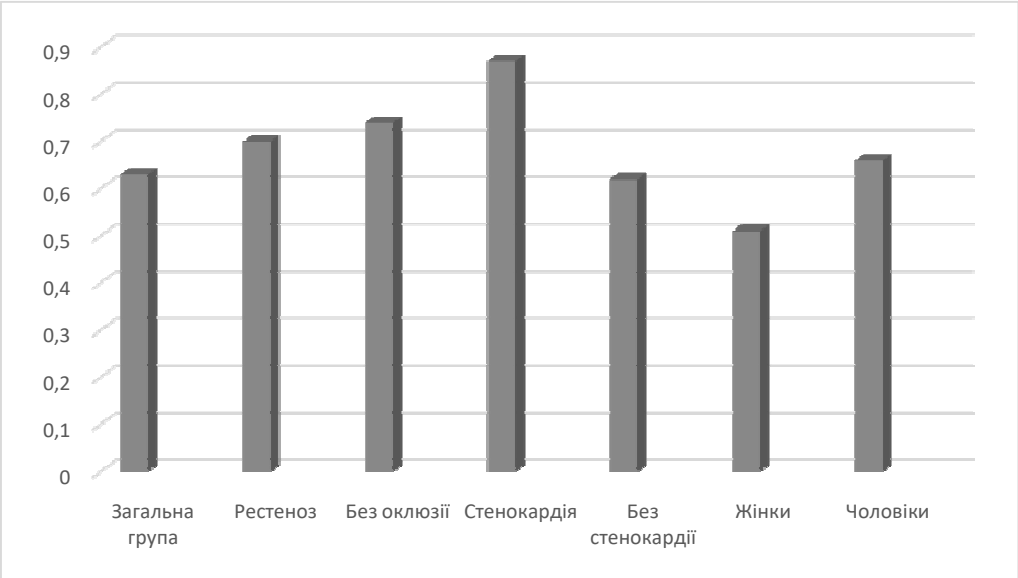

Рис. 4.3 Кореляційні зв'язки загального гемостатичного потенціалу з часом напівруйнування згустку (L) у різних групах хворих

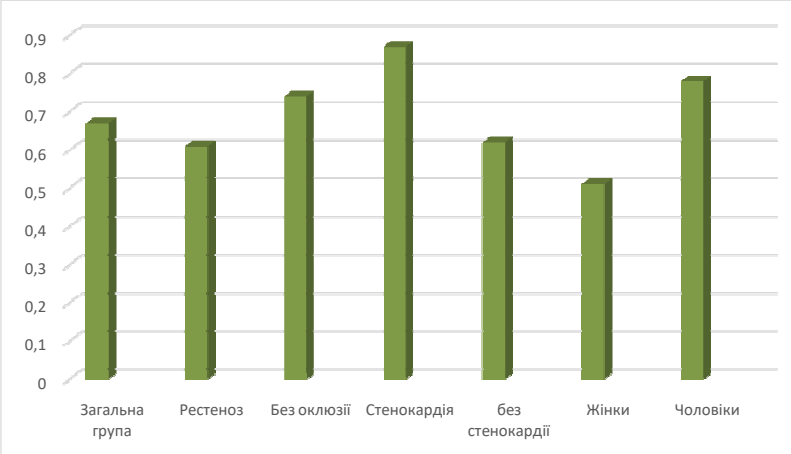

Рис. 4.4 Кореляційні зв'язки загального гемостатичного потенціалу з максимальною мутністю згустку плазми (H) у різних групах хворих

Так, взаємозв'язок ЗГП з обома складовими згортаючого потенціалу був абсолютно ідентичний у всіх групах хворих та мав пряму помірну та високу кореляцію (r = 0,51 ÷ 0,87), що відображає єдиний процес утворення полімеризованого фібрину з початком його руйнування.

4.2 Аналіз взаємозв'язків між коагуляційним індексом та показниками гемостазу

Враховуючи, що результуюча крива згортаючого потенціалу містить інформацію про перебіг і взаємодію основних її складових, які віддзеркалюються у розмірах та часі існування фібринового згустку, а її інтегральним показником, що дає можливість відтворювати процеси утворення та руйнування згустку, є площа поверхні, яку ця крива утворює, то логічно для зручності весь процес представити у вигляді коагуляційного індексу (КІ) (Патент на винахід №122516). Останній має враховувати показники загального гемостатичного та фібринолітичного потенціалів у контролі та у досліджуваних хворих. Для обчислення КІ необхідно параметри ЗГП та ФП співвіднести до аналогічних параметрів у контролі, у результаті чого отримаємо індекси ЗГП (ІЗГП) та ФП (ІФП), а після співвідношення ІЗГП з ІФП отримаємо КІ, який буде враховувати як співвідношення параметрів гемостазу з контролем, так і між собою. Запропонований індекс включає більш цілісну інтегральну компоненту, що дозволяє проводити кількісне визначення ступеню порушення коагуляційного балансу. При зниженні КІ нижче «1» (контроль приймається за «1») можливо стверджувати про гіпокоагуляцію, а при збільшенні вище «1» - про гіперкоагуляцію. У таблиці 4.2 подано величини розрахованих КІ для всіх груп хворих, які свідчать, що відносно контролю прийнятого за «1», спостерігалось достовірне ($p < 0,05 \div 0,001$) збільшення цього показника, що підтверджує вище приведені дані стосовно гіперкоагуляційного стану гемостазу.

Таблиця 4.2

Значення коагуляційного індексу для різних груп хворих із перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Показники	Групи хворих							
		Контроль n =20	Загальна група n = 91	Ж n = 14	Ч n = 77	Рестеноз n = 32	Без оклюзії n = 59	Стенокардія n = 20	Без стенокардії n =39
1	КІ	1,01± 0,02	1,33± 0,08	1,37± 0,10	1,32± 0,09	1,36± 0,09	1,31± 0,11	1,44± 0,20	1,22± 0,11
2	p	-	< 0,001	<0,001	<0,001	<0,001	< 0,01	< 0,05	<0,05

Примітки: Ж – жінки; Ч – чоловіки.

Необхідно зазначити той факт, що підвищення концентрації рФ вище 4 мкг/мл викликало зростання КІ. Так, показники КІ при концентрації рФ < 3 мкг/мл становили 1,18 ± 0,09, тоді як при рФ > 4 мкг/мл – 1,35 ± 0,09 (p > 0,05).

Встановлено, що значення КІ, які перевищували «1» спостерігались у 62,37 % досліджуваних хворих, що вказує на високу ймовірність у них тромботичного ризику. З метою перевірки прогностичної ефективності запропонованого нами КІ, приведемо приклади стану гемостазу деяких хворих з досліджуваної групи.

Приклад 1. Пацієнт Д., (№4), 49 років. Діагноз: ІХС. Постінфарктний кардіосклероз (2015 р.). Перкутанна коронарна ангіопластика (2015 р.) Пізній рестеноз стенту. СНІ.

Параметри згортаючого потенціалу хворого представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Параметри згортаючого потенціалу (ЗП) пацієнта Д

№ з/п	Групи хворих	ЗГП	ФП	ІЗГП	ІФП	КІ
1	Контроль	209,3	72,5	-	-	1,0
2	Пацієнт Д.	504,5	63,4	2,40	0,87	2,76

Висновок: Підтверджений стан гіперкоагуляції (КІ > 1) з тромботичним ускладненням. На рис. 4.5 представлена характерна крива ЗП пацієнта Д. (№4).

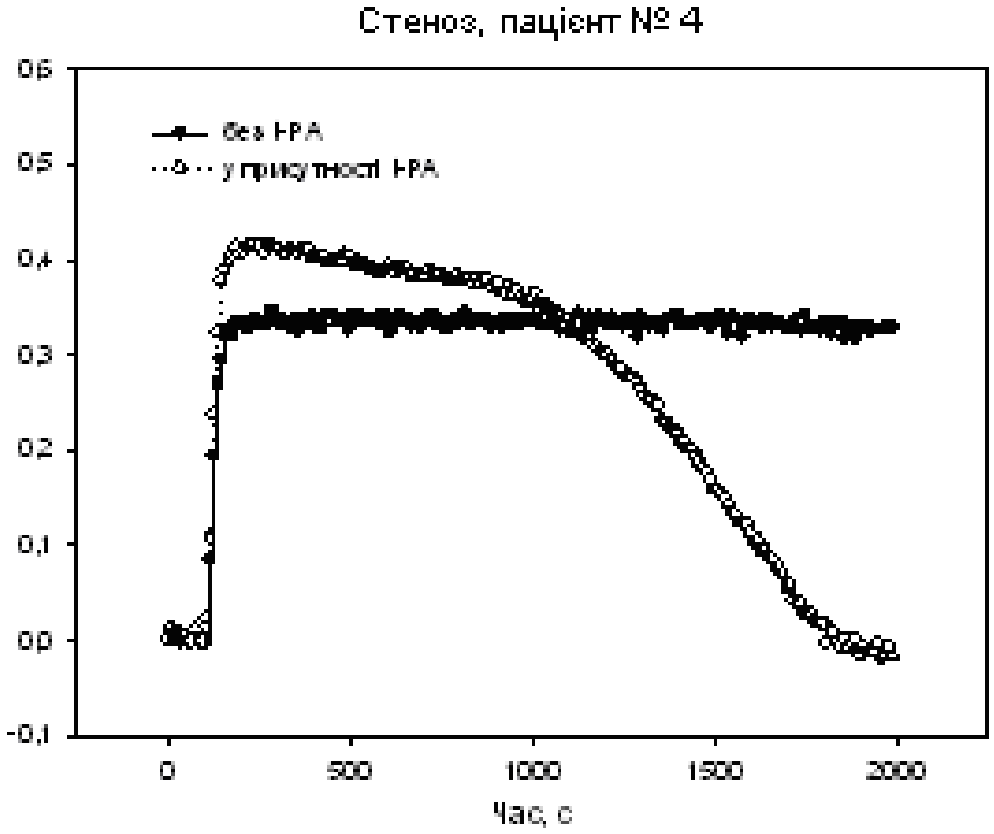

Рис. 4.5 Пацієнт Д. Характерна крива згортаючого потенціалу для стану гіперкоагуляції

Приклад 2. Пацієнт П., (№14), 59 років. Діагноз: ІХС. Стенокардія напруги ІІІ ФК. Перкутанна коронарна ангіопластика (2015 р.). СН0. Носова рецидивуюча кровотеча.

Параметри згортаючого потенціалу хворого представлені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Параметри згортаючого потенціалу (ЗП) пацієнта П

№ з/п	Групи хворих	ЗГП	ФП	ІЗГП	ІФП	КІ
1	Контроль	209,3	72,5	-	-	1,0
2	Пацієнт П.	298,7	238,0	1,42	3,28	0,43

Висновок: Підтверджений стан гіпокоагуляції (КІ < 1) з геморагічним ускладненням. На рис. 4.6 представлена характерна крива ЗП пацієнта П. (№14).

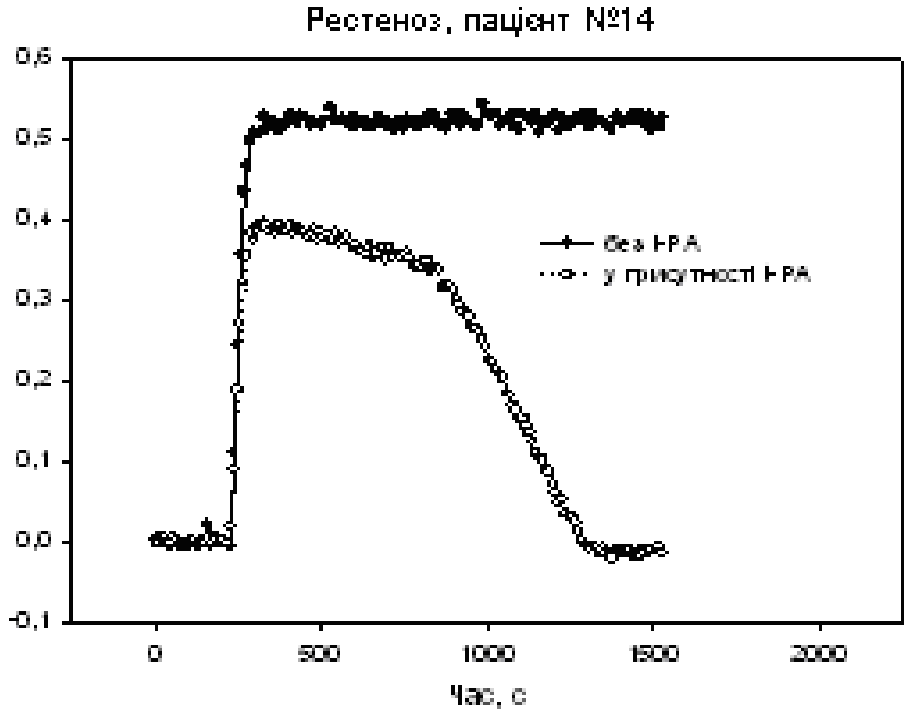

Рис. 4.6 Пацієнт П. Характерна крива згортаючого потенціалу для стану гіпокоагуляції

Наведені приклади наочно підтверджують високу діагностичну спроможність розробленого нами інтегрального показника, яким є КІ.

Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків КІ з молекулярними маркерами гемостазу має дати відповідь на наявність і силу зв'язків між цими складовими у різних групах досліджуваних хворих.

Диференційований аналіз системи гемостазу серед показників отриманих in vivo та in vitro у даної категорії хворих, відповідає основним принципам 4 “П” медицини (персоналізація, предикція, превентивність, партисипація), яка розглядає кров як «вікно у здоров'я і хворобу людини» [120].

Як свідчать дані табл. 4.5, у загальній групі хворих спостерігалась слабка позитивна кореляційна залежність між КІ та молекулярними маркерами гемостазу ($r = 0,07 – 0,21$) ($p < 0,05$), з найбільш помітним взаємозв'язком КІ з Фг та рФ. При цьому у жінок така залежність була зовсім відсутня. Необхідно зазначити, що у жінок має місце слабкий негативний кореляційний зв'язок КІ з рС ($r = -0,25$) ($p < 0,05$), тоді як у чоловіків вказані показники відповідали таким у загальній групі хворих. Натомість, у хворих із рестенозом в анамнезі, спостерігався помірний позитивний взаємозв'язок між КІ та рФ ($r = 0,32$) ($p < 0,05$), Д-д ($r = 0,52$) ($p < 0,01$) і Фг ($r = 0,35$) ($p < 0,05$) при відсутності кореляції з рС, що виділяє цю групу в окрему категорію щодо можливого високого ризику тромбоутворення.

Вказані особливості наявних змін гемостазу у досліджуваних групах досить помітні при співставленні коефіцієнтів кореляції з інтегральним показником, у вигляді КІ, з молекулярними маркерами гемостазу у групі з рестенозом в анамнезі та без рестенозу у стенті. Так, дані представлені на рис. 4.7, свідчать про значну активізацію ланки згортання у хворих з рестенозом.

Таблиця 4.5

Кореляційні взаємозв'язки коагуляційного індексу (КІ) з показниками гемостазу у різних групах хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Групи хворих	n	Коефіцієнти кореляції з КІ			
			рФ	Д-д	рС	Фг
1	2	3	4	5	6	7
1	Загальна група	91	0,17	0,15	0,07	0,21
2	Жінки	14	0,08	0,22	- 0,25	0,03
3	Чоловіки	77	0,18	0,13	0,11	0,13
4	Хворі з рестенозом	32	0,32	0,52	- 0,07	0,35
5	Хворі без рестенозу	59	0,21	0,10	0,14	0,13
6	Хворі зі стенокардією	20	0,07	- 0,08	0,21	0,10
7	Хворі без стенокардії	39	0,31	0,11	0,002	- 0,15

Примітки: рФ-розчинний фібрин, Д-д – Д-димер, рС – протеїн С, Фг – фібриноген.

При аналізі даних хворих у групі без рестенозу у стенті, які відмічали симптоми стенокардії, та хворих без клінічних ознак стенокардії виявлено, що у хворих зі стенокардією відмічалась слабка позитивна залежність КІ з рС, а у хворих без стенокардії помірний позитивний зв'язок з рФ ($r = 0,31$) ($p < 0,05$) при слабкій негативній залежності з рС ($r = - 0,15$) ($p > 0,05$).

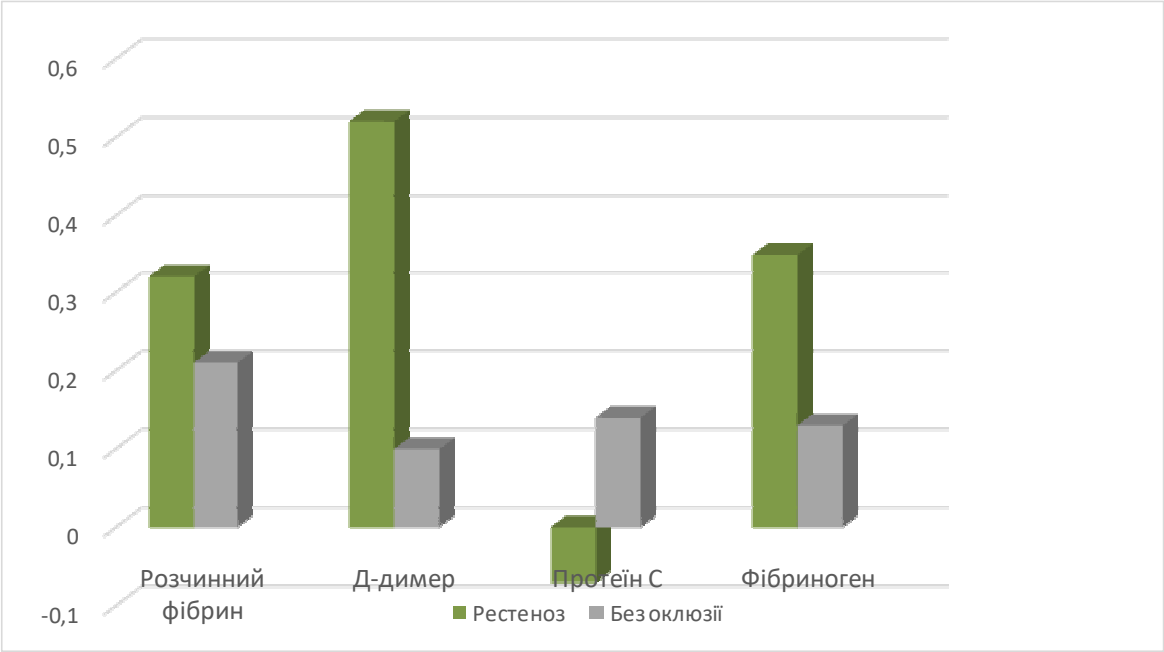

Рис. 4.7 Співвідношення коефіцієнтів кореляції КІ з молекулярними маркерами гемостазу у хворих із рестенозом в анамнезі та без рестенозу у стенті.

Резюме. Отримані результати дослідження свідчать, що підвищення концентрацій рФ і Фг при практичній відсутності реакції з боку рС у різних групах хворих, супроводжує активацію системи згортання крові та пригнічення, пов'язаної з нею, системи фібринолізу, що природно має вплив на всю систему гемостазу загалом. Вказані зміни у системі гемостазу направлені взагалі на підвищення здатності системи, у даної категорії хворих, формувати стабільний фібриновий згусток. Разом з тим, факт подовження часу до початку формування та утворення протофібрил фібрину (t – лаг період) при значному підвищенні концентрацій рФ та Фг, яке спостерігалось у всіх групах хворих, а також достовірне зменшення швидкості напівруйнування згустку (L), можливо пояснити відносною недостатністю активованого рС [83], а також зниженою активністю t-PA характерною для хворих з ІХС [20]. Так відомо, що рС збільшує концентрації ключових протеїнів системи гемостазу у плазмі крові, зв'язує інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1), чим прискорює активацію плазміногену і, як результат стимулює фібриноліз [83]. Оскільки у досліджуваних хворих ЗГП та ФП були

достовірно вищими контрольних значень, можливо стверджувати про наявність порушень балансу між процесами згортання крові та фібринолізу. Зростання ж максимальної мутності згустку (Н) плазми, яке відмічалось у всіх групах хворих, а у жінок було достовірним, підтверджує залежність цього показника від концентрації фібриногену і діаметру фібрил полімеризованого фібрину у плазмі крові [83, 88]. Отримані дані також свідчать, що у жінок мобільність та активність складових системи гемостазу є більшою ніж у чоловіків, так як у жінок спостерігалась більш синхронна зміна усіх параметрів гемостазу, особливо це стосувалось процесів фібринолізу.

Розроблений та запропонований інтегральний показник оцінки потенціальної можливості системи згортання у вигляді КІ значно спрощує кількісну оцінку порушень коагуляційного балансу. За результатами проведеного кореляційного аналізу визначені особливості взаємозв'язків між різними ланками гемостазу та у різних групах хворих і, як результат, окреслено найбільш тромбогенно небезпечну категорію хворих, а саме: хворих із рестенозом в анамнезі. Так, для цієї групи хворих характерною є залежність КІ від концентрацій рФ і Фг з відповідною реакцією Д-д, що вказує на можливість утворення у кров'яному руслі мікрозгустків та їх лізис. Цікавим є факт відсутності у цих пацієнтів реакції антикоагулянтної ланки гемостазу, представленої рС, що значно підвищує ризик тромбоутворення [121]. Останнє пояснюється тим, що активований рС запобігає тромбозам шляхом регуляції рівня тромбіну, впливу на фібриноліз і, як результат, зменшує час напів - та повного руйнування згустку та призводить до суттєвого зниження величини ЗГП [83]. Отримані результати відносно рС відповідають літературним даним, які свідчать, що наявність активованого рС здатна прискорювати ензиматичні процеси системи гемостазу, що можуть бути зумовлені декількома причинами, а саме: збільшенням концентрацій ключових білків (фібриногену, плазміногену) у плазмі крові, зв'язуванням ПАІ-1, який є інгібітором t-PA, що і пришвидшує активацію плазміногену з утворенням плазміну та стимуляцію фібринолізу [83]. Існує також думка, що у

присутності активованого рС прискорюється інактивація TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) – інгібітора комплексу тканинний фактор (ТФ) – ФVIIa - ФХа, плазміном, а в умовах in vivo він є основним фактором впливу на систему гемостазу завдяки утворенню комплексу з протеїном S (pS), який інактивує ФVa і ФVIIIa та гальмує швидкість утворення згустку крові [83].

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук Н. В. Індекс коагуляції, як інтегральний показник згортаючого та фібринолітичного потенціалів у хворих із ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. 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. 49.

- Сторожук Н. В. Оцінка коагуляційного балансу плазми крові у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за допомогою загального гемостатичного потенціалу / Н. В. Сторожук, В. П. Іванов, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 397-400.

- Сторожук Н. В. Показники коагуляційної та фібринолітичної активності у хворих із ІХС після перкутанної коронарної ангіопластики (частина І) / Н. В. Сторожук, Є. М. Макогоненко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговской, Л. О. Сторожук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 2 (147). – С. 190-193.

- Сторожук Н.В., Сторожук Б.Г., Макогоненко Є.М., Сторожук Л.О., Пирогова Л.В., Сторожук О.Б., Платонова Т.М., Луговськой 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.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ ДЕЯКИХ КОМОРБІДНИХ ТА ПОЛІМОРБІДНИХ СТАНІВ НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПЕРКУТАННОЮ КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ

Останнім часом в клінічній практиці спостерігається тенденція переходу від загальних скринінгових лабораторних тестів до високоточних та чутливих досліджень, які здатні віддзеркалювати конкретну інформацію про зміни стану кожного пацієнта. Зазначені зміни стосуються і досліджень гемостазу при різних патологічних станах, які включають використання активаторів проферментів системи згортання крові, маркерів тромбінемії, визначення природних антикоагулянтів та фібринолітиків [20, 21, 60]. Разом із тим більшість досліджень системи гемостазу стосуються гострих станів [20, 83], тоді як визначення маркерів можливих тромботичних ускладнень у хворих із хронічною патологією та коморбідними станами має не менш важливе значення [20, 88, 89]. Коморбідність, як стан співіснування тісно пов'язаних декількох захворювань та синдромів, може значно впливати на стан гемостазу та прогноз у досліджуваних хворих.

5.1 Характеристика показників та параметрів гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою при деяких коморбідних станах

За свідченнями літературних даних, у хворих на ІХС основними коморбідними захворюваннями є гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, синдром хронічної серцевої недостатності та інфаркт міокарда [92, 93]. Особливості стану системи гемостазу при поєднані перерахованих захворювань, на тлі проведеної коронарної ангіопластики, до цього часу вивчені не достатньо. Разом з тим, відомі дослідження маркерів тромбінемії, а саме: рФ та Д-д у хворих із ІХС та гіпертонічною хворобою [88], цукровим діабетом [89] і маркерів фібринолізу при інфаркті міокарда та стабільній і нестабільній стенокардії [20].

У нашому дослідженні були враховані у хворих основні поєднані захворювання та синдроми, до яких ввійшли ЦД II типу, артеріальна гіпертензія (АГ), перенесений інфаркт міокарда (ІМ) та хронічна серцева недостатність (ХСН). Таким чином на цій основі були сформовані чотири групи хворих з ІХС, які включали ЦД, ЦД+АГ, ЦД+ІМ та ХСН I і IIA стадій, що у свою чергу були розділені на підгрупи. До таких підгруп відповідно ввійшли: ЦД + рестеноз в анамнезі, ЦД без рестенозу у стенті, АГ без ЦД, АГ + ЦД, ЦД + ІМ, ІМ без ЦД, ХСН I і IIA стадії (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники та параметри гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою на тлі різних коморбідних станів

№ з/п	Групи хворих	n	Показники та параметри гемостазу					
			рФ мкг/мл	Фг мг/мл	рС %	Д-д нг/мл	ФНФП (ЕІ/ПІ %)	КІ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Загальна група	91	4,67± 0,25	4,27± 0,14	93,5± 1,60	48,44± 4,87	111,7± 1,29	1,33± 0,08
2	ЦД	24	5,72± 0,47*	4,59± 0,31	93,1± 2,46	63,2± 11,30	113,4± 3,99	1,17± 0,11
	а) ЦД+Р	12	6,20± 0,74*	4,73± 0,48	95,5± 4,16	52,3± 15,41	110,0± 4,76	1,37± 0,13
	б) ЦД б/р	12	5,22± 0,52	4,46± 0,45	90,7± 4,16	74,17± 19,13	106,4± 5,54	1,02± 0,12*

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	АГ АГ+ЦД	60 23	4,24± 0,36 5,77± 0,50*	4,17± 0,19 4,59± 0,32	90,8± 1,61 92,3± 2,54	42,0± 6,40 62,78± 11,67	110,6± 1,56 111,4± 1,30	1,40± 0,09 1,35± 0,08
4	ІМ ІМ+ЦД	63 16	4,32± 0,34 6,52± 0,91*	4,06± 0,20 4,88± 0,42	86,9± 1,99** 92,6± 3,33	43,62± 7,38 66,06± 12,04	111,7± 1,67 129,8± 1,89***	1,36± 0,08 1,42± 0,09
5	СНІ СНІІА	35 56	4,08± 0,38 5,04± 0,42	4,15± 0,26 4,34± 0,18	91,1± 2,93 95,0± 1,95	43,37± 5,54 51,61± 6,69	109,4± 3,22 116,0± 2,51	1,45± 0,14 1,23± 0,07

Примітки: Р – рестеноз; б/р – без рестенозу;

* - достовірність з загальною групою при $p < 0,05$;

** - достовірність з загальною групою при $p < 0,01$

*** - достовірність з загальною групою при $p < 0,001$.

Такий розподіл хворих на підгрупи за коморбідністю мав за мету максимально віддиференціювати їх та надати характеристику порушень гемостазу кожній із підгруп для прогнозування тромботичного ризику.

Отримані результати засвідчили, що у групі з ЦД спостерігалось достовірне зростання концентрації рФ ($p < 0,05$) у порівнянні із загальною групою (5,72 ± 0,47 проти 4,67 ± 0,25 мкг/мл відповідно). При цьому у підгрупі ЦД + рестеноз рівень рФ зростав ще більше (6,20 ± 0,74 мкг/мл), як і у пацієнтів з поєднанням ІМ+ЦД (6,52 ± 0,91) ($p < 0,05$), тоді як у хворих із ЦД без рестенозу у стенті зберігалась тільки тенденція до підвищення рівня рФ ($p > 0,05$). У хворих з серцевою недостатністю СН ІІА також спостерігалась тенденція до збільшення концентрації рФ ($p > 0,05$), як відносно загальної групи, так і відносно хворих з серцевою недостатністю СН І. Слід зазначити,

що у хворих з перенесеним ІМ при наявності ЦД спостерігалась тенденція до зростання рівня Фг ($p > 0,05$), при цьому, у хворих з ІМ достовірно знижувався рівень рС (до 86,9 ± 1,99 проти 93,5 ± 1,6 у контролі) ($p < 0,01$). Серед інших змін складових гемостазу, слід відмітити різновекторний характер відхилень концентрацій Д-д. Так, середні значення рівнів цього показника у різних групах хворих із ЦД (ЦД + рестеноз, ЦД без рестенозу у стенті, ІМ+ЦД, АГ+ЦД), достовірно не відрізнялись від показників загальної групи, натомість, мали тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) у порівнянні із загальною групою. У хворих із ЦД без рестенозу у стенті показник Д-д продемонстрував найбільшу тенденцію до зростання при значній дисперсії показників (до 74,17 ± 19,13 нг/мл) ($p > 0,05$). Звертає на себе увагу те, що у групі хворих з ЦД без рестенозу у стенті параметри КІ наближалися до контрольних значень (1,02 ± 0,12) і були достовірно нижчими за показники загальної групи ($p < 0,05$). Вказані зміни показників гемостазу можливо трактувати як тромботично небезпечні особливо для хворих із ЦД та рестенозом в анамнезі, враховуючи надто високий рівень маркеру передтромбозу – рФ та відсутність відповідної реакції показника післятромбозу Д-д, що вказує на депресивність системи фібринолізу. Останнє має своє підтвердження і з боку інтегрального параметру гемостазу КІ, який був достовірно вищий у даної групи, у порівнянні з хворими без рестенозу у стенті ($p < 0,05$). Слід також зазначити, що аналогічні кількісні зміни молекулярних маркерів гемостазу – рФ та Д-д у хворих із ІХС та стенокардією, а також окремо у хворих із ЦД отримані і іншими науковцями [36, 40]. Однією з найбільш частих патологій, що супроводжує ІХС, є артеріальна гіпертензія. За нашими дослідженнями показник АГ у хворих становив 91,2 %, а її поєднання з ЦД 25,3 %. Результати спостереження свідчать, що такий коморбідний стан за показниками гемостазу відповідає у цілому таким загальної групи. Однак, у підгрупі хворих без ЦД та АГ, не зважаючи на малу вибірку ($n = 8$), відмічалось достовірне зниження КІ до контрольних значень ($p < 0,05$) і його підвищення при поєднанні ЦД з АГ, що вказує на можливий вплив такого поєднання на цей інтегральний показник.

Необхідно також зазначити відсутність помітної реакції рС на вказані прокоагулянтні зміни гемостазу у досліджуваних групах хворих. До досить частої поєднаної комбінації патологій у хворих із ІХС можна віднести наявність ЦД та ІМ в анамнезі. У нашому дослідженні хворі з ІМ складали 81,3 % із яких 21,6 % пацієнтів страждали на ЦД ІІ типу. Аналіз отриманих даних виявив суттєві зміни показників гемостазу у підгрупах із ЦД та ІМ, ЦД та рестенозом в анамнезі. Так, перенесений ІМ не викликав достовірних змін гемостазу за виключенням пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу, яка представлена рС, що може пояснюватись строками (більше 6 місяців) післяінфарктного періоду. Разом з тим, співвідношення ЕІ/ПІ, яке вказує на накопичення ФНФП, виявилось достовірно вищим ($p < 0,01$) у порівнянні із контрольною групою у хворих з ЦД + ІМ. Так показник ЕІ/ПІ у цій підгрупі відповідав 129,8 ± 1,89 %, що дорівнює 2,4 мкг/мл ФНФП та є ранньою ознакою підвищення можливості крові до згортання. При цьому у цій підгрупі хворих відмічалась також тенденція до підвищення КІ порівняно з контролем (1,42±0,09 проти 1,33 ± 0,08, відповідно). Наявність же синдрому ХСН, як наслідку ІХС, у нашій вибірці у 38,5 % відповідав СНІ, і у 61,5 % СН ІІА стадії (за даними загального клінічного обстеження, що винесені у заключний діагноз). Нами у дослідженні не виявлено суттєвого впливу ступеню серцевої недостатності на показники гемостазу, за виключенням тенденції до підвищення концентрації рС у пацієнтів з СН ІІА стадії.

Тож можливо стверджувати, що коморбідні стани є одними із факторів додаткового впливу на стан гемостазу та здатні підвищувати потенційну можливість виникнення тромбінемії у даної категорії хворих. Останнє особливо стосується поєднання у хворих ЦД та рестенозу в анамнезі.

5.2 Аналіз взаємозв'язків показників та параметрів гемостазу у різних групах хворих із коморбідністю

Як свідчать проведені нами дослідження, у хворих із ІХС та проведеною перкутанною коронарною ангіопластикою, як правило, мають місце декілька захворювань чи синдромів, більшість із яких можливо віднести до синтропічних, що поєднані з цією патологією та ускладнюють її перебіг [90, 91, 94, 98]. Попередніми дослідженнями було з'ясовано, що одним із найбільш динамічних показників у системі гемостазу для цієї категорії хворих є розчинний фібрин. Останнє дає змогу використовувати цей показник як ключовий у визначенні взаємозв'язків серед складових гемостазу у різних групах при коморбідних і поліморбідних станах та проводити оцінку потенційної схильності до тромбогенезу.

Результати кореляційного аналізу показали, що між рівнем рФ та Фг найбільш значні взаємозв'язки прослідковувались у групі хворих з рестенозом стента в анамнезі ($r = 0,50$) ($p < 0,02$) та при поєднанні рестенозу з ЦД ($r = 0,61$) ($p < 0,01$) (рис. 5.1).

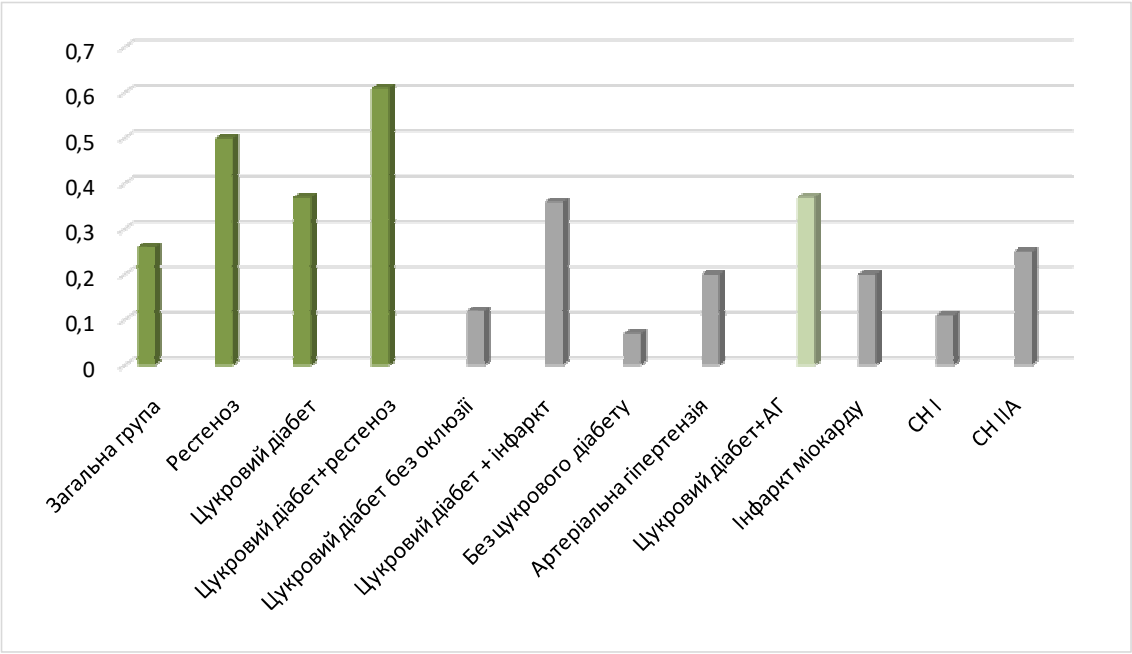

Рис. 5.1 Коефіцієнти кореляції розчинного фібрину (рФ) з фібриногеном (Фг) у досліджуваних хворих із різними варіантами коморбідності

У даному випадку спостерігалась цілком фізіологічна залежність ланок коагуляційного гемостазу на шляху перетворення Фг через каскад ферментативних змін, до рФ з наступним утворенням полімеризованого фібрину. Однак у цьому ланцюгу перетворень багато що залежить і від кількісної складової зазначених білків, яка здатна ініціювати інші білкові ко-фактори у каскаді згортання крові [20], а їх рівень при ЦД та рестенозі, як свідчать результати досліджень, є досить високим (табл. 5.1). Необхідно зазначити, що сам факт наявності ЦД в анамнезі у цієї категорії хворих як самостійного захворювання, так і у поєднанні з ІМ чи АГ, асоціювався з помірною прямою залежністю рФ та Фг ($r = 0,36 \div 0,37$) ($p < 0,05$), що може свідчити про високу потенційну коагуляційну спроможність крові при наявності вказаних коморбідних станів. Підтвердженням впливу ЦД та АГ на показники гемостазу може бути також факт відсутності залежності між рФ та Фг у групі хворих без ЦД та АГ ($r = 0,07$). Разом із тим необхідно зазначити посилення залежності між цими білками у групі хворих ЦД + ІМ, ЦД + рестеноз в анамнезі та ЦД +АГ (рис. 5.1). У хворих із ХСН, незалежно від стадії, спостерігалась слабка пряма залежність між рФ та Фг ($r = 0,10 \div 0,25$) ($p < 0,05$). Тенденцію ж до збільшення коефіцієнту кореляції між цими показниками у групі хворих із СН ІІА можливо пояснити більшою часткою хворих із рестенозом, порівняно із групою хворих із СН І (24 проти 8 відповідно). Як уже зазначалось за даними літературних джерел рФ позиціонується як один із основних маркерів передтромбозу, а рС, навпаки, як природній антикоагулянт [20]. Тому взаємозв'язки та їх характер між рФ та рС можуть привнести корисну інформацію про стан внутрішньої системи згортання крові. За свідченням даних, представлених на рис. 5.2, тільки у групі хворих без ЦД та АГ і ЦД без рестенозу у імплантованому стенті, спостерігалась помірна пряма залежність між рФ та рС ($r = 0,30 \div 0,33$) ($p > 0,05$), що є природною відповіддю ланки антикоагуляції на зростання рівня одного із факторів згортання крові. Натомість, у групі хворих із цукровим діабетом та рестенозом, спостерігалась зворотна реакція системи

гемостазу, яка проявлялась помірною негативною залежністю між цими факторами гемостазу (r = – 0,48) (p < 0,02). Необхідно також зазначити, що поєднання цих коморбідних станів, призводило до зростання негативної залежності між рФ та рС. Останнє ще раз підкреслює негативний прокоагулянтний вплив на систему гемостазу, як ЦД, так і рестенозу в анамнезі. В інших групах хворих спостерігались слабкі, здебільшого негативні, кореляційні зв'язки між вказаними факторами гемостазу, що свідчить про відсутність адекватної реакції антикоагулянтної системи на підвищення рівня рФ з одного боку та на негативний вплив коморбідності на антикоагулянтну ланку гемостазу з іншого.

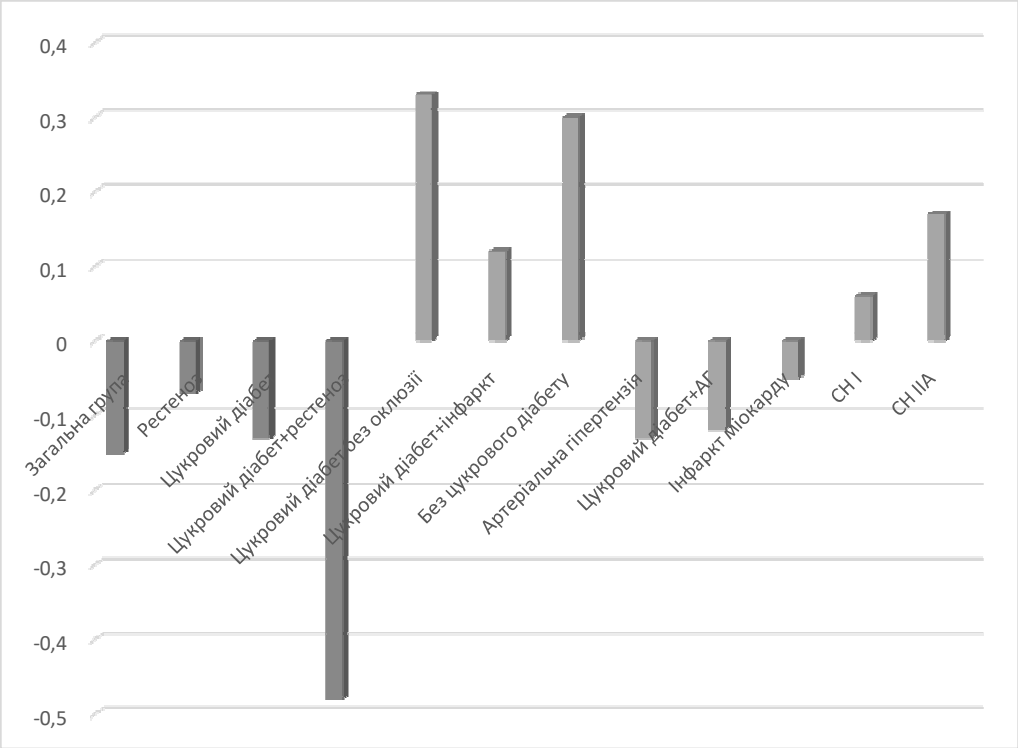

Рис. 5.2 Коефіцієнти кореляції розчинного фібрину з протеїном С у досліджуваних хворих із різними варіантами коморбідності

Незаперечним є той факт, що Д – димер вважається одним із основних маркерів наявності тромбоутворення, а за рівнем його концентрації можливо визначати аномальну активацію системи згортання крові та процес

розщеплення фібринового згустку [88, 122, 123]. При цьому необхідно зважати, що високий рівень Д-д завжди свідчить про наявність внутрішньосудинного тромбоутворення з послідуючим фібринолізом, тоді як відсутність реакції з боку Д-д не виключає наявності тромбу, особливо це стосується хронічних захворювань з повільним тромбоутворенням при недостатній фібринолітичній активності [88, 89]. Останнє пояснює виникнення парадоксальних ситуацій, коли відсутня паралельна реакція Д-д при підвищенні концентрації рФ [88]. У нашому дослідженні також виявлена різноступенева залежність між рФ та Д-д (рис. 5.3).

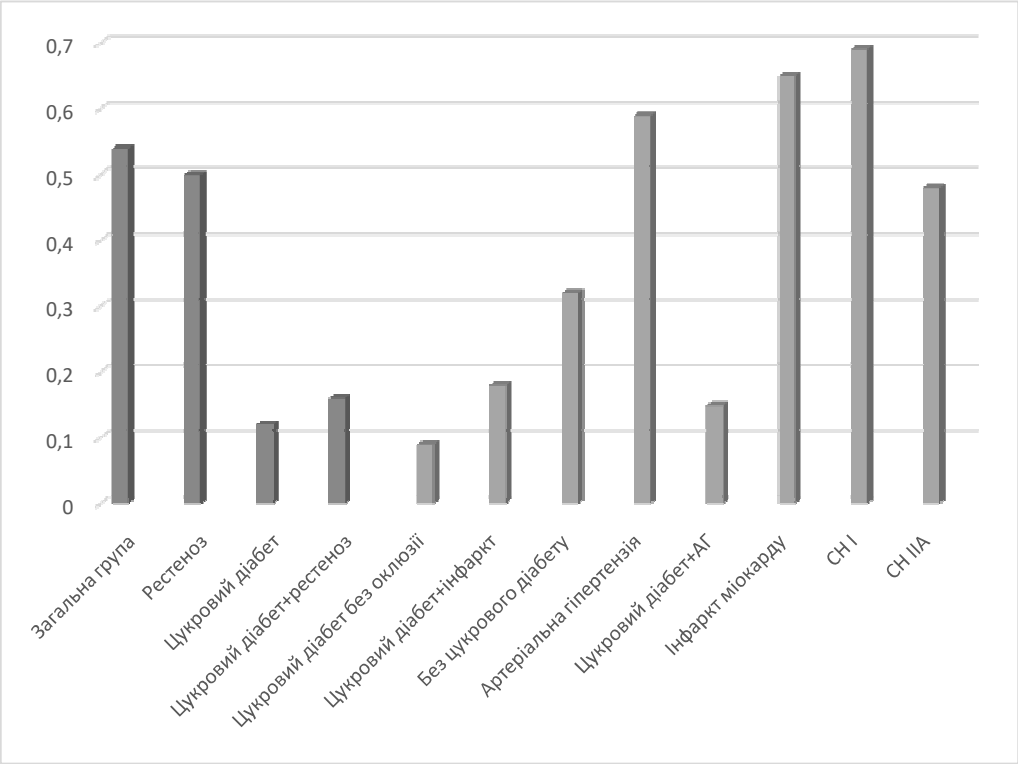

Рис. 5.3 Коефіцієнти кореляції розчинного фібрину з Д-димером у досліджуваних хворих із різними варіантами коморбідності

Так у групах хворих із рестенозом в анамнезі, АГ, ІМ та різними ступенями ХСН спостерігалась пряма помірна залежність рФ з Д-д ($r = 0,48 \div 0,69$) ($p < 0,02 \div 0,01$). Натомість, наявність у хворих ЦД, ЦД та рестенозу, ЦД і ІМ та ЦД і АГ призводила до послаблення кореляційних зв'язків

(r = 0,09 ÷ 0,18) (p > 0,01), що може свідчити про пригнічення фібринолітичної ланки гемостазу у хворих із ІХС та ЦД, а також про потенційну загрозу тромбоутворення без належної фібринолітичної реакції. Таке припущення має своє підтвердження на прикладі взаємозв'язків рФ з КІ, який є інтегральним показником балансу ланок згортання та фібринолізу гемостазу in vitro. На рис. 5.4 представлені діаграми залежності між рФ та КІ які свідчать, що у хворих із ЦД спостерігався прямий помірний та високий зв'язок між цими показниками (r = 0,49 ÷ 0,73) (p < 0,02 ÷ 0,001), який в інших коморбідних поєднаннях із ЦД має характер слабкої (r = 0,22) (p > 0,05) та помірної залежності (r = 0,48) (p < 0,02). При цьому необхідно зазначити, що у групі хворих із СН ІІА зберігалась помірна пряма залежність між рФ та КІ (r = 0,32 ÷ 0,37) (p < 0,05).

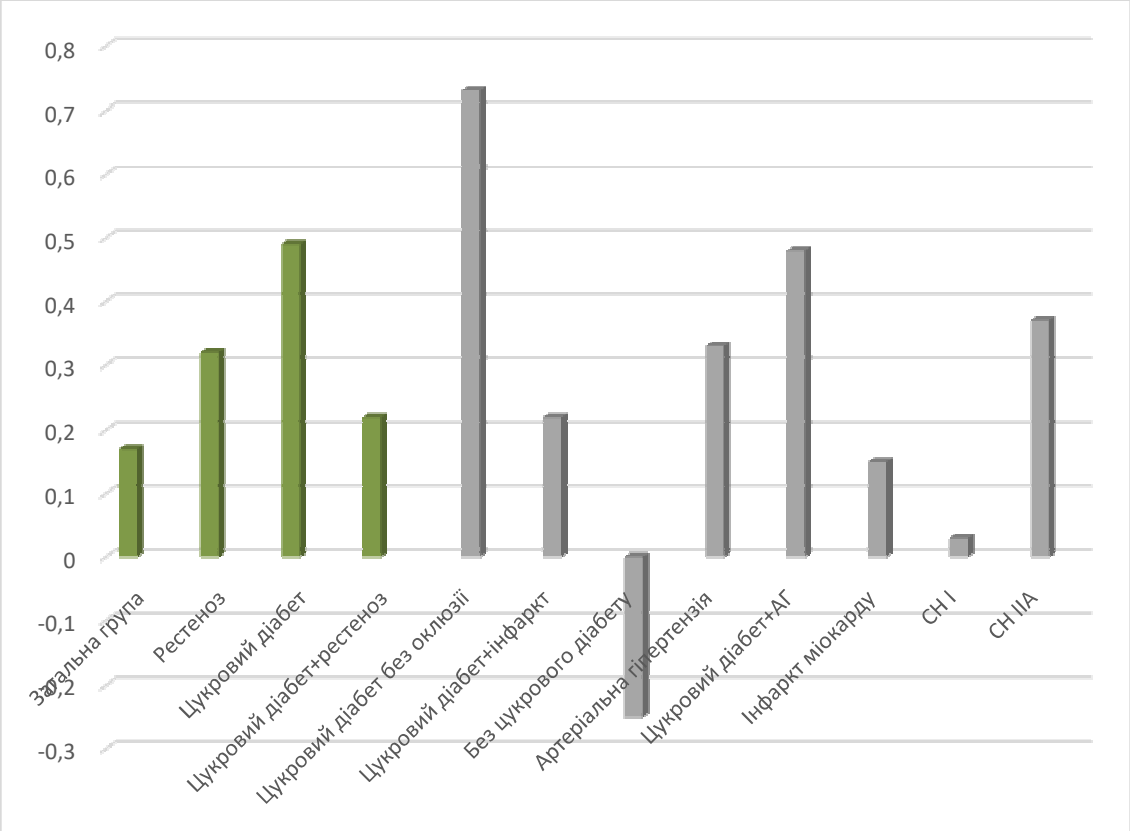

Рис. 5.4 Коефіцієнти кореляції розчинного фібрину з коагуляційним індексом (КІ) у досліджуваних хворих із різними варіантами коморбідності

Такий факт, ще раз підтверджує, що існує тісна взаємозалежність між маркерами гемостазу визначеними, як in vivo, так in vitro, що має своє підтвердження в наукових літературних джерелах [83, 87].

Як уже було зазначено раніше, найбільш раннім показником потенційних тромбофілій, можуть слугувати функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП), які є свідченням накопичення загального протромбіну (в умовах відсутності прийому непрямих антикоагулянтів), що можуть активуватись у будь-який час тромбіном та за визначених ситуацій сприяти тромбогенезу [20, 124, 125].

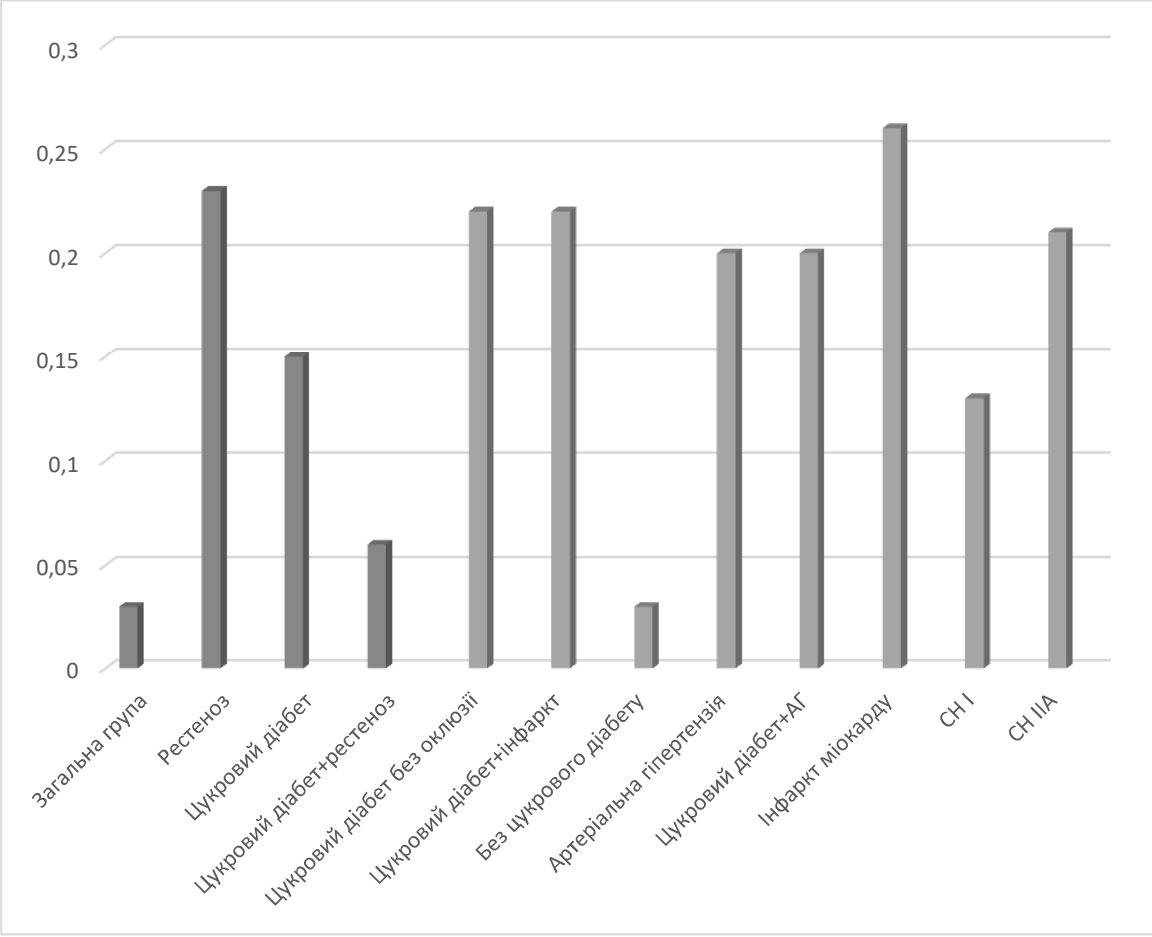

Рис. 5.5 Коефіцієнти кореляції розчинного фібрину з ФНФП у досліджуваних хворих з різними варіантами коморбідності

З даних, представлених на рис. 5.5 випливає, що показник ФНФП має досить слабкі взаємозв'язки з рФ, які мають тенденцію до зростання тільки при наявності у хворих рестенозу та ІМ в анамнезі, а також ЦД і АГ ($r = 0,15 \div 0,26$). Наявність досить слабкої залежності між цими показниками гемостазу пояснюється наявністю важкої супутньої патології, при якій передбачається уже наступна, більш пізня фаза активації ланки згортання гемостазу, представниками якої є рФ, Д-д та Фг [20]. Таке припущення має своє підтвердження при, раніш проведеній, оцінці зв'язку декарбоксильованих форм протромбіну, які утворюються у плазмі крові в результаті впливу тромбіну на протромбін (ФНФП) з Д-д у групі хворих із рестенозом, у яких кореляційний взаємозв'язок цих показників мав пряму помірну залежність ($r = 0,40$) ($p < 0,05$) (рис. 3.6).

Резюме. Підбиваючи підсумки отриманих результатів, які висвітлені у цьому розділі, можна беззаперечно стверджувати, що наявність коморбідності та поліморбідності у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою є прогностично обтяжуючим фактором щодо розвитку тромботичних ускладнень.

З точки зору динамічності та інформативності рФ як маркер передтромбозу є досить чутливим, при цьому характер змін його концентрацій та взаємозв'язків з іншими показниками гемостазу об'єктивно віддзеркалює наявність тієї чи іншої коморбідної патології. З'ясовано також, що наявність рестенозу в анамнезі та ЦД найбільш значимо впливає на стан усіх ланок гемостазу. Дані щодо ЦД та рестенозу в окремих наукових дослідженнях підтверджують отримані нами результати [44, 89, 122, 126]. Доведено той факт, що ЦД та рестеноз в анамнезі негативно впливають на антикоагулянтну та фібринолітичну складову гемостазу, при цьому у деяких випадках спостерігається взаємне потенціювання негативної дії одного коморбідного стану іншим. Маркери та параметри гемостазу визначені in vivo та in vitro

мають досить помітні взаємозв'язки та доповнюють один одного, що також має своє підтвердження в літературних джерелах іншими авторами [79, 83, 87].

Тож при розробці алгоритму діагностики порушень стану системи гемостазу у хворих із ІХС та перенесеною ПКА необхідно враховувати як параметричні показники гемостазу, так і наявність ко- та поліморбідності.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук Н. В. Вплив деяких коморбідних та поліморбідних станів на показники гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (23). – С. 134-137.

РОЗДІЛ 6
РЕЗУЛЬТАТИ 18-ТИ МІСЯЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ ІЗ ІХС, ЯКИМ ВИКОНУВАЛАСЬ ПЕРКУТАННА КОРОНАРНА АНГІОПЛАСТИКА

Як уже зазначалось раніше, повне відтворення ушкодженої при 97абл.97ьо мо інтими судини (неоінтима), відбувається не раніше 18-ти місячного терміну [13]. Виходячи з вищесказаного, був визначений термін спостереження за досліджуваними хворими.

За 18 місяців спостереження у п’яти хворих, із 91 досліджуваного, відбувся повторний рестеноз стента (5,49 %) (за даними реєстру КНП «Вінницького регіонального клінічного лікувально-діагностичного центру серцево-судинної патології»), що більш ніж у двічі перевищує аналогічний показник у загальній групі (2,37 %) та пояснюється відбором хворих у групу спостереження, серед яких 32 пацієнта уже мали рестеноз в анамнезі. Слід зазначити, що серед цих хворих у двох був діагностований ЦД і рестеноз в анамнезі, тобто поєднання захворювання і синдрому, які викликають потенціювання розвитку цього ускладнення, що було показано у попередніх розділах та має своє підтвердження у науковій літературі [44, 97, 127, 128, 129]. Системність уражень при атеросклеротичному процесі доведена у багатьох наукових дослідженнях [130, 131]. Не стали винятком і досліджувані нами хворі: так у одного хворого спостерігалась оклюзія коронарної артерії поза межами стента, ще у одного хворого мала місце оклюзія передньої великогомілкової артерії та один хворий переніс ішемічний інсульт при ураженні 97абл.97ьо мозкової артерії. Необхідно зазначити, що за час спостереження у 25 хворих мала також місце стенокардія навантаження (за даними опитування за шкалою оцінки ймовірності ІХС за клінічними ознаками, протокол № 152 від 02.03.2016 р. зі змінами від 23.09.2916 р. № 994 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця»), що становило 27,5 % від загальної групи. Постійний контроль, який здійснювали за виконанням протоколу прийому подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ), значно покращив комплаєнс щодо антиагрегантної терапії, що дещо збільшило кількість малих кровотеч. Так, у 10 хворих (11,0 %) спостерігалась незначна кровоточивість ясен та малі носові кровотечі, а у одного хворого була зафіксована велика рецидивуюча носова кровотеча, яка потребувала госпіталізації. Із усієї групи, що перебувала під медичним спостереженням, у одного хворого за зазначений період виникла персистуюча форма фібриляції передсердь. Враховуючи малі вибірки хворих, у яких мали місце ті чи інші ускладнення, логічним було використати не статистичні, а описові методи змін показників системи гемостазу у цих пацієнтів.

Аналіз показників гемостазу у хворих із ускладненнями свідчить, що хворі з рестенозом у стенті (хворий В. та хвора О.) виділяються високим рівнем рФ (4,6 та 4,9 мкг/мл) на тлі досить низьких показників Д-д (14 та 28 нг/мл) та близьких до норми показників Фг (3,7 та 3,2 мг/мл відповідно) (98абл.. 6.1). Факт наявності нормальних показників Фг у цих пацієнтів можливо частково пояснити реакцією “споживання” цього білку при утворенні рФ. Необхідно зазначити, що у хворого В. спостерігався більш значний рівень накопичення ФНФП (130 %) при низькому КІ (1,05), тоді, як у хворої О., навпаки, концентрація ФНФП наближалась до нормальних показників (105 %) при зростанні КІ (1,66). Останнє може вказувати на те, що обстеження цих хворих відбувалось у різні для них періоди процесу виникнення гіперкоагуляції, про що може свідчити також стан антикоагулянтної ланки представленої рС. Прикладом впливу коморбідності на стан гемостазу може бути хвора Н. у якої за період спостереження на тлі ЦД мав місце повторний (другий) рестеноз стента при цьому, показники рФ перевищували граничні у двічі (5,8 мкг/мл), тоді як показники Д-д були досить низькими (31 нг/мл) при високому КІ (1,46). Ще одним підтвердження того, що ЦД є незалежним фактором розвитку рестенозу стента може бути

хворий П. у якого показники гемостазу не були критичними, за виключенням низького рівня Д-д (11 нг/мл), що вказувало на дуже низький рівень фібринолізу, а рестеноз відбувся на 18-му місяці спостереження. Тобто, навіть при можливій зміні показників гемостазу за період спостереження наявність ЦД має своє приорітетне значення. Науково цікавим є приклад хворого К., у якого на тлі рестенозу в анамнезі відбулась оклюзія іншої гілки коронарної артерії. Так у даного хворого усі показники гемостазу свідчили про наявність стану гіперкоагуляції, а саме: підвищення у двічі рівня Фг (5,6 мг/мл), у п'ять разів концентрації рФ (14,5 мкг/мл), у двічі – Д-д (151 нг/мл) при 147 % ФНФП та зростання КІ до 2,64 (99абл.. 6.1). Необхідно зазначити, що вказаний хворий повністю виконував протокол лікування, зокрема, що стосується ПАТ.

Таблиця 6.1

Показники та параметри гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою у яких мали місце рестеноз та тромботичні ускладнення

№ з/п	Хворі та ускладнення	Вік	Показники та параметри гемостазу					
			рФ мкг/мл	Фг мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	ФНФП %	КІ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Хвора Н. ЦД + рестеноз	69	5,8	3,0	31	100	116	1,46
2	Хворий В. Рестеноз	65	4,6	3,7	14	90	130	1,05
3	Хвора О. Рестеноз	70	4,9	3,2	28	60	105	1,66
4	Хворий П. ЦД + рестеноз	71	2,2	4,0	11	95	105	0,66

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	Хворий К. повторний рестеноз	54	14,5	5,6	151	97	147	2,64
6	Хворий Н. ішемічний Інсульт	63	13,4	3,1	27	70	132	1,37

Примітки: ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну; КІ – коагуляційний індекс.

Не менш показовими є біохімічні показники та параметри гемостазу у хворого Н., у якого через один рік після імплантації стенту стався ішемічний інсульт, а отримані лабораторні дані визначені за декілька місяців до ускладнення свідчили про досить високу потенційну небезпеку тромбогенезу (рФ – 13,4 мкг/мл, Д-д – 27 нг/мл, ФНФП – 132%, КІ – 1,37) при рівні рС 70 %. Наразі, звертає на себе увагу, що у хворого з масивною носовою кровотечею спостерігався високий рівень рС (114 %) та нижчий за «1» КІ (0,92). Необхідно також зазначити, що у всіх хворих з рестенозом мала місце гіпертонічна хвороба, а у 50% цих хворих - перенесений інфаркт міокарда в анамнезі і наяність серцевої недостатності СН ІІА.

Резюме. Таким чином, проведений аналіз 18-ти місячного спостереження за перебігом захворювання у досліджуваних хворих та індивідуальна комплексна характеристика показників і параметрів гемостазу та коморбідних станів і синдромів, дають можливість стверджувати, що їх клінічне врахування як маркерів тромбінемії є перспективним у прогнозуванні пізнього рестенозу у цієїї категорії хворих.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих із ішемічною хворобою серця та ангіопластикою коронарних судин, у яких мали місце рестеноз/тромбоз стента (результати 18-місячного спостереження) / Н. В.

Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (18–19 квітня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 521.

- Сторожук Н. В. Частота і характер ускладнень та показники гемостазу у хворих із ІХС, яким виконувалась перкутанна коронарна ангіопластика (за результатами 18-місячного клінічного спостереження) / Н. В. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Б. Г. Сторожук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 258-261.

РОЗДІЛ 7
АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОСТИЧНА ШКАЛА ОЦІНКИ РОЗВИТКУ РЕСТЕНОЗУ У ХВОРИХ ІЗ ІХС ТА ПЕРКУТАННОЮ КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ

Досконале вивчення молекулярних механізмів тромбоутворення та фібринолізу дозволяє розробляти нові більш інформативні маркери порушень коагуляції у хворих з високим ризиком розвитку тромбінемій, та на їх основі проводити оптимізацію лікувальних заходів [51].

7.1 Алгоритм діагностики стану гемостазу у хворих з перкутанною коронарною ангіопластикою

Обгрунтування алгоритму діагностики порушень у системі гемостазу базується на отриманих результатах показників та параметрів гемостазу. Як свідчать отримані результати роботи, не один самостійний показник, що характеризує ту чи іншу ланку гемостазу, не в змозі надати повну інформацію про її стан. У зв'язку з цим, в алгоритми вводяться цілий ряд від простих до складних показників і параметрів та застосовуються інтегральні складові гемостазу [20, 83, 95, 96, 132, 133, 134]. Як свідчать результати коагулограми хворих (протромбіновий час, час рекальцифікації, фібриноген А, фібринолітична активність), отримані із клінічної лабораторії перед проведенням перкутанної коронарної ангіопластики, усі її показники знаходились у межах норми за виключенням фібриногену концентрація якого мала тенденцію до підвищення ($p > 0,1$) (табл. 1.2). При цьому показники коагулограми достовірно не відрізнялись у групах хворих із рестенозом в анамнезі та без рестенозу у стенті. Тому, на наш погляд, інформативність та прогностична цінність даного лабораторного дослідження у хворих, які не отримують антикоагулянтну терапію, викликає сумніви. У подальшому проведені нами додаткові дослідження показників гемостазу підтвердили, що наявність фібриногенемії є характерною особливістю для даної категорії хворих та має взаємозв'язок з рівнем розчинного фібрину, тому цей показник

доцільно внести до алгоритму комплексної оцінки стану системи гемостазу. Разом з тим, показник АЧТЧ у досліджуваних хворих у більшості випадків відповідав нормальним значенням, а в окремих випадках мав навіть тенденцію до зростання, при достовірному підвищенні концентрації рФ, що на наш погляд є парадоксальною реакцією. Можливо вважати, що такі співвідношення між АЧТЧ та рФ на тлі фібриногенемії, свідчать про значні порушення процесів внутрішнього шляху зсідання крові та рівноваги між про- та антикоагулянтами [76, 96]. При цьому інформативність показника АЧТЧ у хворих які не отримують прямі антикоагулянти, досить низька.

Під час активації системи згортання крові та формування фібринового згустку передбачається поява на проміжному етапі цього процесу біологічних речовин, що можуть виступати інформативними маркерами початку згортання крові. Одним із таких маркерів, як показали результати дослідження, є рФ, накопичення якого свідчить як про активацію системи згортання крові, так і про порушення її рівноваги, що необхідно використовувати у якості одного з основних показників контролю за тромбофілічними станами [20, 59, 60, 66, 88, 135, 136].

Відомо, що підвищення прокоагулянтної здатності може урівноважуватись природними антикоагулянтами (протеїн С, протеїн S, антитромбін ІІІ) рівень яких також необхідно враховувати при оцінці стану системи гемостазу. При цьому необхідно мати на увазі, що у хворих із ІХС відбувається зниження рівня протеїну С, яке може бути пов'язано з інгібуючою дією ще неустановлених біологічних агентів [20, 137, 138, 139].

Як свідчать проведені нами дослідження та літературні джерела, поряд із рФ специфічним маркером активації системи згортання є Д-д, який при одночасному визначенні з рФ вказує на баланс накопичення та розщеплення фібрину, тому і рекомендований як обов'язковий показник в алгоритмах діагностики тромбінемій [60, 140]. Оскільки рівень Д-д не завжди еквівалентний концентрації рФ, що може свідчити про можливе зниження активності фібринолітичної складової гемостазу, то виникає необхідність

паралельно застосовувати й інші параметри ланок згортання та фібринолізу, інтегральним показником яких є запропонований нами коагуляційний індекс (КІ).

Отже, нами визначені основні складові алгоритму лабораторно-біохімічної оцінки стану системи гемостазу, до яких ввійшли рФ, Фг, Д-д, рС та КІ (при умові відсутності застосування антикоагулянтної терапії).

Загальний алгоритм послідовного дослідження показників та параметрів гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою, можливо розділити на три основних етапи (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Алгоритм дослідження показників та параметрів гемостазу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

№ з/п	Етапи дослідження	Показники гемостазу	Належні значення
1	2	3	4
1	Загальний	Фібриноген, тромбоцити крові, ПІ* АЧТЧ**	2,5 – 3,0 мг/мл 180 – 350 × 10^{9}/л 95 – 100 % 25 – 38 с.
2	Поглиблений	ПІ ЕІ ФНФП (ЕІ/ПІ) рФ Д-д рС	95 – 100 % 100 % 95 – 100 % 2,5 – 3,0 мкг/мл 70 ± 20 нг/мл 100 ± 15 %

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4
3	Спеціальний	ЗП ЗГП ФП КІ	280 о.о./с 210 о.о./с 70 о.о./с 1,0±0,1

Примітки: ПІ – протромбіновий індекс, АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час, ЕІ – екамуліновий індекс, ФНФП – функціонально неактивні форми протромбіну, рФ – розчинний фібрин, Д-д – Д-димер, рС – протеїн С, ЗП – згортаючий потенціал, ЗГП – загальний гемостатичний потенціал, ФП – фібринолітичній потенціал;

* - при лікуванні непрямими антикоагулянтами;

** - при лікуванні прямими антикоагулянтами.

Перший загальний етап, який залежно від використання антикоагулянтної терапії, містить у собі загально прийняті протоколами показники гемостазу (Фг, тромбоцити крові, ПІ та АЧТЧ). Другий поглиблений етап включає визначення ПІ, ЕІ та їх співвідношення для оцінки рівня ФНФП, рФ, Д-д та рС. Третій етап, етап спеціальних досліджень, який включає ЗП, ЗГП, ФП та КІ і при особливій необхідності може потребувати молекулярно-генетичних досліджень [76]. Для хворих, які направляються на планову коронарну ангіопластику можна вважати ідеальним проведення двох перших етапів дослідження гемостазу, для виявлення груп підвищеного ризику розвитку тромбінемій після виконання ПКА, враховуючи при цьому також коморбідні стани. Разом із тим для розробки бальної шкали з залученням запропонованих маркерів гемостазу та використання їх для прогнозування тромботичного ризику необхідне математичне обгрунтування щодо інформаційної ваги кожного показника чи параметру.

7.2 Прогностична бальна шкала оцінки розвитку рестенозу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою

Для клініко-біохімічних досліджень гемостазу характерним є значний масив досліджуваних параметрів, що викликано бажанням покращити інформаційну складову, щодо внутрішніх та зовнішніх факторів, які впливають на стан системи згортання крові. При цьому об'ємні масиви вихідних клініко-лабораторних даних викликають неабиякі труднощі при їх обробці та інтерпретації, тому що з одного боку направлені на повноту та глибину дослідження, а з іншого розмивають наявні взаємозв'язки між отриманими результатами. Зазначена проблема може бути вирішена за допомогою різних методів ущільнення інформації, наприклад за допомогою методу головних компонент, який дозволяє значно зменшити розмірність наявних даних із втратою найменшої кількості інформації [141, 142].

Даний розділ роботи має за мету при допомозі методу головних компонент отримати інтегральні біохімічні та клінічні показники, що характеризують стан гемостазу у хворих із проведеною перкутанною коронарною ангіопластикою для розробки бально-рангової шкали оцінки тромботичного ризику, тобто знайти алгоритм класифікації хворих залежно від оцінки важкості. У початкові дослідження включені дані 70 пацієнтів, визначених методом випадкової вибірки (3/4 від загальної групи), які пройшли необхідне біохімічне і клінічне обстеження та перенесли операцію перкутанної коронарної ангіопластики. Як уже було обґрунтовано раніше, із біохімічних показників враховувались дані розчинного фібрину, Д-димеру, фібриногену та протеїну С, а із клінічних – наявність ЦД ІІ типу та рестенозу в анамнезі. Останнє було взято до уваги опираючись на наші дослідження та дані літератури, які вказують, що наявність цих клінічних чинників може значно впливати на тромбогенез [97, 122, 143, 144, 145]. Методологічно розробка бальної шкали проводилась у три етапи.

На першому етапі було застосовано метод головних компонент до вихідних біохімічних даних і проаналізовано відсоток загальної дисперсії, яку описує кожна компонента. У подальшому на основі експертної оцінки, були виділені групи хворих із середнім, високим та дуже високим ризиком рестенозу. У результаті для подальшого аналізу було залишено перші дві головні компоненти, значення яких визначались для кожної з виділених груп хворих. Міра тромботичного ризику визначалась віддаленістю показників від належних значень (норми). Для визначення міри віддаленості у просторі, визначеному двома першими головними компонентами, використовували метрику Мінковського з ваговими коефіцієнтами [146]. Після виконання оберненого перетворення за співвідношеннями для обчислення значень головних компонент були встановлені формули для оцінки міри тромботичного ризику в термінах абсолютних значень чотирьох показників (рФ, Д-д, Фг, рС). Також визначали значення бального показника B_1, який дорівнював «1» для середнього рівня ризику, «2» – для високого та «3» – для дуже високого.

На другому та третьому етапах бальна шкала уточнювалась за додатковим показником, а саме: наявність ЦД та/або рестенозу в анамнезі. Для таких пацієнтів отримували значення бальних показників B_2 та B_3 та бальний підсумковий показник визначали за формулою:

$$P = \max (B_1, \alpha \cdot B_2, \beta \cdot B_3),$$

де $\alpha = 1$ при наявності ЦД (в іншому випадку - = 0);

$\beta = 1$ при наявності рестенозу в анамнезі (в іншому випадку - = 0).

При цьому, при P = 1 – визначається середній рівень тромботичного ризику, при P = 2 – високий рівень, а при P = 3 – дуже високий рівень.

У таблиці 7.2 відтворені дані кореляційних зв'язків обраних показників.

Таблиця 7.2

Кореляційна матриця досліджуваних біохімічних показників

№ з/п	Показники	рФ	Фг	Д-д	рС
1	рФ	1	0,26	0,57	-0,11
2	Фг	0,26	1	0,24	-0,02
3	Д-д	0,57	0,24	1	-0,22
4	рС	-0,11	-0,02	-0,22	1

Перед застосуванням методу головних компонент виконаємо перетворення даних, відцентрувавши їх відносно «0» та зробивши стандартне відхилення рівним «1». Останнє здійснюється за формулою:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma},$$

де μ - середнє значення параметру x,

σ – стандартне відхилення параметру x (табл. 7.3, табл.7.4)

Таблиця 7.3

Середні значення та стандартні відхилення лабораторних показників

№ з/п	Показники	Середнє значення μ	Стандартне відхилення σ
1	рФ	4,76	3,55
2	Фг	4,33	1,46
3	Д-д	40,65	33,13
4	рС	94,01	16,95

Таблиця 7.4

Значення стандартних показників досліджуваної групи (на прикладі пацієнтів №№8,28) після перетворення: $z = \frac{x - \mu}{\sigma}$,

№ з/п	№№ пацієнтів	Біохімічні показники				Значення показників після центрування даних			
		рФ	Фг	Д-д	рС	рФ	Фг	Д-д	рС
1	8	14,5	5,6	151	97	2,75	0,87	3,33	0,18
2	28	3,1	3,6	20	86	-0,47	-0,50	-0,62	-0,47

Нехай X – матриця із 70 рядками і 4 стовпчиками з одержаними підготовленими даними. Для визначення головних компонент діагоналізуємо матрицю коваріацій $X^T X$ (табл. 7.5). В результаті одержуємо два найбільші сингулярні значення матриці X, які описують 70 % усієї дисперсії даних: $\sigma_1 = 11{,}24$, $\sigma_2 = 8{,}34$. Власні ж вектори, що відповідають цим сингулярним значенням, відповідно становлять:

$\boldsymbol{v}_1 = (0{,}61; 0{,}39; 0{,}63; -0{,}27)$ та $\boldsymbol{v}_2 = (0{,}11; 0{,}51; 0{,}84; -0{,}07)$

Значення ί-ої головної компоненти обчислюється за формулою:

$$C_i = \frac{rf - \mu_1}{\sigma_1} x_{1(i)} + \frac{fg - \mu_2}{\sigma_2} x_{2(i)} + \frac{dd - \mu_3}{\sigma_3} x_{3(i)} + \frac{pc - \mu_4}{\sigma_4} x_{4(i)}$$

де rf, fg, dd, pc – відповідно значення показників розчинного фібрину, фібриногену, D-димеру та протеїну С;

μ_1, μ_2, μ_3, μ_4 – середні значення відповідно цих показників;

σ_1, σ_2, σ_3, σ_4 – їхні середньоквадратичні відхилення;

$x_{1(i)}$, $x_{2(i)}$, $x_{3(i)}$, $x_{4(i)}$ – координати i-го власного вектора $\boldsymbol{v}_i$.

Таблиця 7.5

Показники визначених головних компонент

№ з/п	№ компоненти	% описаної дисперсії	Сингулярне значення матриці X	Власні вектори матриці $X^T X$
1	1-а	45,1	11,24	(0,61; 0,39; 0,63; -0,27)
2	2-а	24,9	8,34	(0,11; 0,51; -0,07; 0,85)
3	3-я	19,7	7,43	(-0,39; 0,76; -0,28;-0,43)
4	4-а	10,3	5,38	(0,68; -0,01; -0,72; -0,15)

Проекція даних на площину, яка визначається власними векторами, представлена на рис.7.1.

Проаналізувавши отримані результати, помітимо, що на значення першої головної компоненти суттєво впливають усі показники, але, передусім, це у рівній мірі розчинний фібрин та Д-димер. Додатне значення цієї компоненти свідчить про те, що показники рФ та Д-д суттєво відрізняються від норми, а компенсаторний механізм у якості природного антикоагулянту протеїну С є недостатнім, що дозволяє пацієнтів із такими значеннями першої головної компоненти віднести до групи з високим або дуже високим тромботичним ризиком.

Значення ж другої головної компоненти багато у чому залежать від показника рС та Фг, тоді як концентрації рФ та Д-д на ці показники не впливають. Високий рівень рС при низькій першій головній компоненті у цілого ряду хворих може свідчити про позитивний перебіг захворювання, з огляду тромботичних ускладнень.

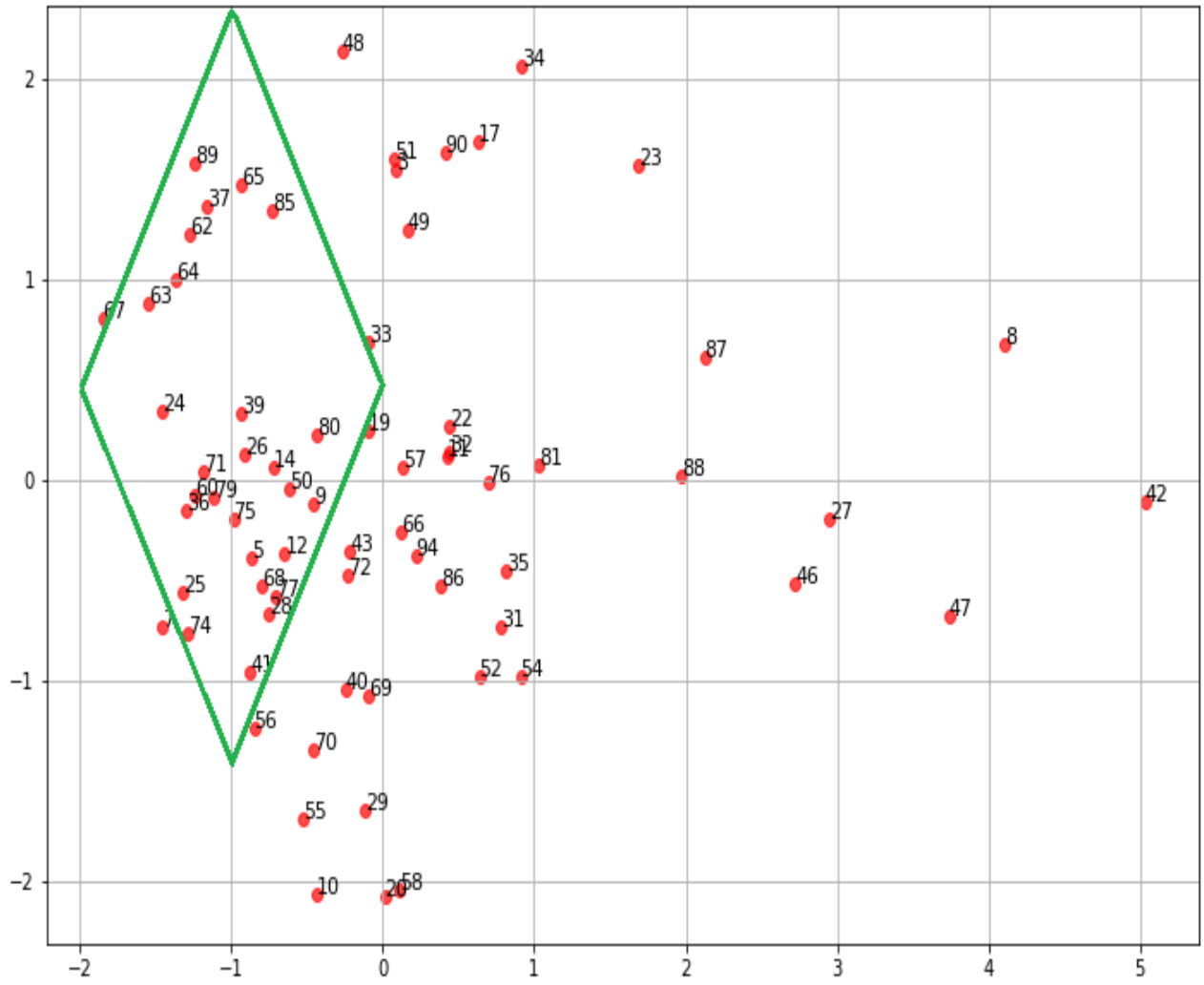

Рис.7.1 Проекція даних на площину за першими двома головними компонентами з границею ділянки середнього рівня тромботичного ризику

Натомість, низькі значення цієї компоненти (менше -1) свідчать про знижений вміст pC і пацієнти з такими показниками не можуть бути віднесені до групи середнього рівня тромботичного ризику. На рис. 7.1 графічно відмічено ділянку, значення у якій відповідають згідно нашим розрахункам середнього рівня тромботичного ризику.

Введемо до розгляду міру віддаленості від відміченої графічно області, за якою будемо оцінювати рівень можливості виникнення тромбозу.

Для зручності скористаємось відстанню Мінковського з ваговими коефіцієнтами. Відстань будемо обчислювати до центру області визначеного середнього ризику, що графічно відповідає -1; 0,5, а вагові коефіцієнти призначимо 2 і 1, виходячи із експертних оцінок (визначена область на рис. 7.1

видовжена вдвічі більше вздовж другої компоненти, аніж першої). Таким чином, кожній точці X; У припишемо число її віддаленості від центру області з середнім рівнем тромботичного ризику, яке обчислюється за формулою:

$$R = 2|x + 1| + |y – 0,5|,$$

а отримане при цьому число в подальшому називатимемо першим показником тромботичного ризику. Наприклад, значення двох перших компонент для пацієнта №3 дорівнюють відповідно 0,09 і 1,55, звідси отримаємо значення першого показника ризику, який для нього складає:

$$R = 2|0,09 + 1| + |1,55 – 0,5| = 3,23$$

У той же час, до прикладу, у пацієнта №25, значення двох головних компонент дорівнюють відповідно - 1,32 та - 0,56, звідси для нього значення першого показника становить:

$$R = 2| –1,32 + 1| + | –0,56 – 0,5| = 1,7$$

Класифікацію пацієнтів за рівнем тромботичного ризику, відповідно до значення першого показника R проведемо за схемою:

Класифікацію пацієнтів за рівнем тромботичного ризику відповідно до значення першого показника R будемо проводити за такою схемою:

- якщо $0 \le R < 2,5$ – середній рівень тромботичного ризику;
- якщо $2,5 \le R < 4,5$ – високий рівень тромботичного ризику;
- якщо $R \ge 4,5$ – дуже високий рівень тромботичного ризику.

Виконаємо обернене перетворення, яке дозволяє визначати рівень тромботичного ризику без обчислення значень головних компонент. Для цього скористаємось даними середніх значень кожного із показників, стандартного відхилення та координатами векторів головних компонент, які представлено в таблиці 7.3. Підставимо ці значення до формули для обчислення першої головної компоненти і, після спрощень, одержимо:

$$C_1 \approx 0,17 \cdot rf + 0,27 \cdot fg + 0,019 \cdot dd – 0,015 \cdot pc – 1,259$$

Після цього обчислимо значення першого доданка у формулі для виведення першого показника рівня тромботичного ризику:

$$2|C_1 + 1| = |0{,}34 \cdot rf + 0{,}54 \cdot fg + 0{,}04 \cdot dd - 0{,}0318 \cdot pc - 0{,}518|$$

Якщо це значення виявиться більшим, ніж 4,5, то значення другої компоненти можна і не обчислювати, адже однозначно пацієнта слід віднести до категорії з дуже високим рівнем тромботичного ризику.

Аналогічним чином обчислюємо значення другої головної компоненти:

$$C_2 \approx 0{,}031 \cdot rf + 0{,}352 \cdot fg - 0{,}0021 \cdot dd + 0{,}05 \cdot pc - 6{,}3$$

$$|C_2 - 0{,}5| = |0{,}031 \cdot rf + 0{,}352 \cdot fg - 0{,}0021 \cdot dd + 0{,}05 \cdot pc - 6{,}8|$$

Таким чином, значення першого показника тромботичного ризику можна обчислити за формулою:

$$R = 2|C_1 + 1| + |C_2 - 0{,}5| = |0{,}34 \cdot rf + 0{,}54 \cdot fg + 0{,}04 \cdot dd - 0{,}0318 \cdot pc - 0{,}518| +$$
$$+ |0{,}031 \cdot rf + 0{,}352 \cdot fg - 0{,}0021 \cdot dd + 0{,}05 \cdot pc - 6{,}8|.$$

Визначимо певну відносно зручну шкалу для оцінки тромботичного ризику на основі проведеного дослідження. З цією метою проведемо нормування першого показника тромботичного ризику, поділивши обидві частини останньої рівності на коефіцієнт 0,0318 (при цьому коефіцієнт при зміні pC у першому доданку стане рівним 1) і зробимо певні округлення. Як результат тримаємо наступний модифікований показник:

$$R' = |10 \cdot rf + 20 \cdot fg + 1{,}25 \cdot dd - pc - 20| + |10 \cdot fg + 1{,}5 \cdot pc - 215| \quad (1)$$

Після обчислень отримаємо модифіковану шкалу, у якій:

- якщо $0 \le R' < 80$ – середній рівень тромботичного ризику ($B_1 = 1$);
- якщо $80 \le R' < 140$ – високий рівень тромботичного ризику ($B_1 = 2$);
- якщо $R' \ge 140$ – дуже високий рівень тромботичного ризику ($B_1 = 3$).

При співставленні значення першого показника тромботичного ризику і його модифікації відповідність складає 92,9 %, тобто прогностична цінність практично не змінюється.

Отже, перший етап зводиться до обчислення значення показника R' за формулою (1) та знаходження за одержаним значенням балу B_1.

На другому етапі розробки бально-рангової шкали уточнювався рівень тромботичного ризику при наявності у пацієнтів коморбідності, а саме ЦД та рестенозу в анамнезі. До досліджуваної вибірки потрапили 18 пацієнтів з ЦД, при цьому, у восьми із них був діагностований ЦД і рестеноз, та 23 пацієнта з рестенозом без ЦД, які увійшли в загальну групу. У таблиці 7.6 приведені значення коефіцієнтів рангової кореляції досліджуваних біохімічних показників при наявності рестенозу у загальній групі та у групі із ЦД.

Таблиця 7.6

Коефіцієнти рангової кореляції показників гемостазу у хворих із рестенозом у загальній групі та у групі з цукровим діабетом

№ з/п	Назва показника	Коефіцієнт кореляції у хворих з рестенозом у загальній групі (n = 70)	Коефіцієнт кореляції у хворих з ЦД та рестенозом (n =18)
1	Розчинний фібрин	0,28	0,24
2	Фібриноген	-0,11	0,15
3	Д-димер	-0,12	-0,51
4	Протеїн С	0,08	0,28

Оскільки у загальній групі коефіцієнт рангової кореляції серед інших показників помітно вищий з розчинним фібрином та є позитивним (r = 0,28), а у групі з ЦД він найвищий з Д-димером при негативному його значенні (r = - 0,51) (p < 0,01), то з метою виявлення більш сильних кореляційних зв'язків спробуємо ввести ще один інтегральний показник. Таким показником визначимо відношення рФ до Д-д. Враховуючи, що рФ є молекулярним маркером стану передтромбозу, а Д-д – післятромбозу, то вказане відношення цих показників потенційно може свідчити про стан ланок згортання та протизгортання. Для перевірки гіпотези про рівність розподілів за показником рФ/Д-д для групи хворих з цукровим діабетом та без такого, використаємо

критерій Манна-Уітні, за результатами якого нульова гіпотеза про рівність розподілів не відхиляється (асимптоматична значимість 0,667). Перевіримо також гіпотези про рівність розподілів для показника рФ/Д-д для груп пацієнтів із рестенозом в анамнезі та без рестенозу у стенті. За тим же критерієм ми відхиляємо цю гіпотезу (асимптоматична значимість (0,004). Тож можемо стверджувати, що є суттєва відмінність у статистичних розподілах показника рФ/Д-д для вказаних груп пацієнтів, що є підставою включити його як додатковий інтегральний показник для створення бально-рангової шкали рівня тромботичного ризику. Дані представлені у таблиці 7.7, свідчать, що у хворих із ЦД та рестенозом отриманий досить високий прямий кореляційний зв'язок відношення рФ/Д-д ($r = 0,67$) ($p < 0,01$) порівняно з хворими із рестенозом у загальній групі та групою хворих без цукрового діабету ($r = 0,22$) ($p > 0,05$).

Таблиця 7.7

Коефіцієнт рангової кореляції показника рФ/Д-д у хворих із рестенозом у загальній групі у групі із цукровим діабетом та без цукрового діабету

№ з/п	Назва показника	Коефіцієнт кореляції у хворих з рестенозом у загальній групі (n=70)	Коефіцієнт кореляції у хворих з ЦД і рестенозом (n = 18)	Коефіцієнт кореляції у групі без ЦД (n = 52)
1	рФ/Д-д	0,35	0,67	0,22

Так запропоноване відношення можливо використовувати у якості додаткового інтегрального показника, який би додатково характеризував ступінь тромботичного ризику у хворих із ЦД (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Значення відношення рФ/Д-д×100 для хворих із цукровим діабетом та цукровим діабетом і рестенозом

№ з/п	№ Пацієнта	Модифікований перший показник R'	Рівень тромботичного ризику (за показником R')	Рестеноз + ЦД	рФ/Дд × 100
1	9	72	1	+	18,7
2	11	130	2	+	30,5
3	14	50	1	+	16,9
4	19	93	2	+	36,4
5	23	190	3	+	46,4
6	25	62	1	+	27,0
7	26	39	1	+	20,6
8	29	139	2	–	7,17
9	31	165	3	–	7,36
10	35	167	3	–	6,02
11	47	360	3	+	9,9
12	56	80	1	–	7,7
13	57	105	2	–	15,3
14	66	118	2	–	11,8
15	79	33	1	–	20,0
16	81	167	3	–	6,4
17	87	227	3	–	4,1
18	88	226	3	–	21,7

Примітки: «+» - рестеноз + ЦД; «-» - ЦД без рестеноза.

Проаналізувавши пацієнтів даної вибірки, у яких за 18 місяців був рестеноз в анамнезі (n = 23) та пацієнтів без рестенозу (n = 47), констатуємо, що для хворих із рестенозом середнє значення відношення рФ/Д-д × 100

складає 21,5 при стандартному відхиленні 11,5, а для хворих без рестенозу, середнє значення відношення дорівнює 14,3 при стандартному відхиленні 12,6 (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Порівняння статистичних показників біохімічних даних у групах пацієнтів із рестенозом (група I) та без рестенозу (група II)

Назва показника	*Середнє значення*		*Стандартне відхилення*	
	Група I	*Група II*	*Група I*	*Група II*
Розчинний фібрин	6,1	4,1	4,3	2,9
Фібриноген	4,2	4,4	1,5	1,4
D-димер	36,6	42,6	34,9	32,4
Протеїн С	95,2	93,4	18,1	16,5
Відношення рФ/D-д × 100	21,5	14,3	11,5	12,6

Отже, при фактично незмінному стандартному відхиленні спостерігається суттєва відмінність середнього значення відношення рФ/Д-д × 100 у хворих із рестенозом.

Підбиваючи підсумки отриманих результатів, можна прийти до висновку, що при наявності у пацієнта діагностованого ЦД необхідно рекомендувати визначення другого показника тромботичного ризику, який знаходимо за відношенням рФ/Д-д × 100. При цьому за нашою оцінкою отримані наступні градації показників відносно груп тромботичного ризику:

- якщо показник R" > 8, то пацієнта слід віднести до групи із середнім рівнем тромботичного ризику (тоді $B_2 = 1$);
- якщо R" знаходиться в межах від 8 до 16, то пацієнта слід віднести до групи із високим рівнем тромботичного ризику ($B_2 = 2$);
- якщо R" < 16, то пацієнта слід віднести до групи із дуже високим рівнем тромботичного ризику ($B_2 = 3$).

Якщо ж у пацієнта діагностовано рестеноз в анамнезі, то, знову ж таки, рекомендується визначити другий показник тромботичного ризику і за такою ж шкалою отримати значення B_3.

Як зазначалось раніше, підсумковий показник визначаємо за формулою:

$$P = \max \{B_1, \alpha \cdot B_2, \beta \cdot B_3\},$$

де α = 1, якщо у пацієнта діагностовано цукровий діабет (0 – в іншому випадку),

β = 1, якщо у пацієнта діагностовано рестеноз (0 – в іншому випадку).

У кінцевому варіанті підсумкова бально-рангова шкала оцінки рівня тромботичного ризику набирає слідуючого виду (на прикладі пацієнтів №№ 8, 28) (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Бально-рангова шкала оцінки рівня тромботичного ризику (на прикладі пацієнтів №8 та №28)

№ з/п	№№ пацієнтів	рФ мкг/мл	Фг мг/мл	Д-д нг/мл	рС %	ЦД	Р	Оцінки ризику			Б/р шкала
								1 етап	2 етап	3 етап	
1	8	14,5	5,6	151	97	_	+	3	0	3	3
2	28	3,1	3,6	20	86	_	_	1	0	0	1

Примітки: Р – рестеноз; ЦД – цукровий діабет; Б/р – бально-рангова шкала.

Перевірка розробленої бально-рангової шкали за результатами 18-ти місячного спостереження показала, що у 73,9 % випадків вона відповідає показникам дуже високого рівня ризику (хворі, у яких стався рестеноз) і у 26,1 % випадків – високому рівню тромботичного ризику, у яких також мав місце рестеноз. При цьому оцінювання за допомогою бально-рангової шкали

показало, що жоден із 23 пацієнтів з рестенозом не потрапив у розряд середнього рівня ризику.

Таким чином, представлена бально-рангова шкала дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток тромботичних ускладнень у хворих із перкутанною коронарною ангіопластикою при різних варіантах коморбідності.

Резюме. Прогнозування розвитку тромботичних ускладнень у хворих із коронарною ангіопластикою має за мету попередження цього небезпечного ускладнення. Розробка ж алгоритмів та на основі математичних методів доступних інформативних шкал з урахуванням основних клініко-біохімічних показників і параметрів покликана спростити класифікацію хворих за рівнем тромботичного ризику. Проведене у даному розділі за допомогою методу головних компонент ущільнення інформації щодо стану гемостазу у досліджуваної категорії хворих, дозволило отримати зручну для аналізу та використання бально-рангову шкалу при мінімальній втраті інформації.

Так аналіз даних 70 пацієнтів із ІХС та проведеною перкутанною коронарною ангіопластикою, у яких визначали рівень розчинного фібрину, фібриногену, Д-димеру, протеїну С та відношення рФ/Д-д × 100, з ураховуванням наявності цукрового діабету та рестенозу в анамнезі, у результаті поетапного дослідження за допомогою методу головних компонент на першому етапі дав змогу отримати дві головні компоненти, які описують 70 % усієї дисперсії даних. Останнє дозволило вивести перший показник рівня тромботичного ризику. На другому етапі після уточнення рівня тромботичного ризику з урахуванням бінарного показника (наявність ЦД та рестенозу в анамнезі) було рекомендовано застосовувати другий параметр для його визначення (рФ/Д-д × 100). Підсумкові дані, отримані на першому та другому етапах дослідження і ввійшли до бально-рангової шкали оцінки рівня тромботичного ризику та розвитку рестенозу. Перевірка розробленої шкали за результатами 18-ти місячного спостереження показала її високу прогностичну здатність, при цьому використаний метод головних

компонент дозволяє отримувати значення окремих та накопичених внесків досліджуваних показників гемостазу у сумарну дисперсію, давати рангову оцінку впливу вихідних параметрів на їх формування та визначати відсоток поясненої останніми інформації.

Матеріали цього розділу представлені у наступних публікаціях:

- Storozhuk N. V. Add-on grade-ranking scale for assessing thrombotic risk in patients with ischemic heart disease and percutaneous coronary angioplasty / N. V. Storozhuk, A. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2019. –72, 9 cz. II. – P. 1727-1731.

- Сторожук Н. В. Алгоритм діагностики загрози розвитку рестенозу/тромбозу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за показниками гемостазу / Н. В. Сторожук, Б. Г. 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, Ніланд-ЛТД, 2019. – С. 219-222.

РОЗДІЛ 8
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Загальновідомо, що гіперкоагуляційний стан, який виникає у хворих в період інтервенційних втручань на коронарних судинах, асоціюється з каскадом порушень у різних ланках системи гемостазу (судинно-тромбоцитарній, коагуляційній, фібринолітичній) [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Тому визначення доклінічних предикторів серед показників та параметрів гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою (ПКА) є досить актуальним, так як направлений на прогнозування та профілактику одного з небезпечних ускладнень стентування – рестенозу у межах стента. Огляд та аналіз літературних джерел переконує, що при визначенні предикторів рестенозу значна увага має приділятися клінічним (коморбідність, рестеноз в анамнезі, шкідливі звички тощо), ангіографічним (тип коронарного ураження, характеристики імплантованого стента) та біохімічним (концентрації розчинного фібрину, Д-димеру, фібриногену, протеїну С, рівню металопротеїназ, гомоцистеїну тощо) факторам [1, 2, 41, 42, 44, 45, 46, 47]. Разом з тим, неможливо виключати роль про - та антикоагуляційних і фібринолітичних процесів, які відіграють основну роль у функціонуванні системи гемостазу через цілий ряд біологічно активних речовин (тромбомодулін, t-PA, протромбін, ФНФП) [20, 48, 49, 59, 60, 63, 64, 65, 67, 76]. Тому можливо зробити висновок, що тільки комплексний аналіз клінічних даних та складових гемостазу може сприяти виявленню порушень у системі коагуляції/антикоагуляції і фібринолізу та визначити можливі шляхи їх медикаментозної корекції [73, 74].

За даними проведеного метааналізу 1350 історій хвороби, які містили дані коронарографічного та загально-клінічного обстеження, було рандомізовано та включено в дослідження 59 хворих із коронарною ангіопластикою без рестенозу у стенті та 32 хворих у яких в анамнезі відбувся пізній рестеноз стента (після 6 місяців з моменту імплантації стент-системи) за

даними коронароангіографії. Якісна рандомізація, окрім вікового розподілу, включала розподілення за статтю, серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, наявністю перенесеного інфаркту міокарда, цукрового діабету і враховувала протокольне виконання подвійної антиагрегантної, гіпотензивної та гіпохолестеринемічної терапії. Як засвідчили дані проведеного дослідження, кількість чоловіків, які пройшли перкутанну коронарну ангіопластику у 5,5 разів перевищує аналогічний показник у жінок, що наближається до загального показника по Україні, згідно даних публікацій інших авторів та відкритих реєстрів [5, 11, 136, 139]. За даними історій хвороби ХСН відмічена у всіх хворих, при цьому СН І зустрічалась достовірно частіше (45,8 %) у групі хворих без рестенозу у стенті у порівнянні з хворими з рестенозом (25,0 %), тоді як СН ІІА спостерігалась достовірно частіше у групі з рестенозом (75,0 %) ніж у хворих без рестенозу (54,2 %), що можна пояснити більш тривалим терміном захворювання, наявністю коморбідних захворювань та перенесеними інфарктами в анамнезі. Останнє підтверджують наступні дані, які свідчать, що у всій групі досліджуваних хворих, тільки 8,8 % обстежених пацієнтів не страждали на артеріальну гіпертензію, 81,3 % – перенесли у минулому інфаркт міокарда, а у 26,4 % хворих був діагностований цукровий діабет ІІ типу, при цьому таких хворих було дещо більше у групі з рестенозом (37,5 % проти 20,3 %) ($p > 0,05$). Необхідно зазначити, що без клінічних показів, повна або часткова відмова від подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ), у яку входили клопідогрель 75 мг та аспірин 75-100 мг, спостерігалась в 14,3 % випадків (8,5 % у хворих без рестенозу та у 25,0 % у хворих з рестенозом). Вказаний факт такої відмінності в комплаєнсі, на нашу думку, є однією із можливих причин виникнення рестенозу. Як свідчать дані коронарографії, за місцем ураження коронарної артерії групи практично не відрізнялись та були досить близькі за типами використаних стентів. Натомість, спостерігалась достовірна відмінність ($p < 0,001$) кількості рестенозів залежно від типу ураження коронарних артерій (тип А, тип В), при цьому у групі хворих з рестенозом два і більше стентів було встановлено у

56,3 % хворих, тоді як у хворих без рестенозу тільки у 8,5 % ($p < 0,001$). Останнє, на наш погляд, підтверджує вплив системних процесів розвитку атеросклерозу у зазначених пацієнтів на виникнення рестенозу.

Загальновідомо, що при активації системи згортання крові під дією тромбіну відбувається перетворення одного з основних білків коагуляції глікопротеїну – фібриногену у фібрин, попередником якого є розчинний фібрин (фактор передтромбозу), а дериватом розщепленого фібрину плазміном є Д-димер (фактор післятромбозу), які за свідченням багатьох авторів можна вважати загальноприйнятими маркерами зазначених процесів [101, 106, 107, 108, 109]. За даними літератури, не останнє місце в системі коагуляційного балансу належить інгібіторам згортання крові, одним із яких є природній антикоагулянт–протеїн С [20, 57, 58, 63, 110, 111]. За нашими даними, комплексного використання зазначених факторів коагуляційної ланки гемостазу, у якості маркерів рестенозу та тромбогенезу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою, до цього не проводилось.

При комплексному дослідженні різних ланок гемостазу у хворих з ІХС та ПКА нами виявлений помітний дисбаланс у системі гемостазу, який проявлявся активацією ланки згортання. Так, встановлено достовірне підвищення рівня рФ та Фг у даної категорії хворих на тлі зниження активності антикоагулянтної (рС) та фібринолітичної (Д-д) ланок гемостазу. При цьому рівень природного антикоагулянту – протеїну С проявляв тенденцію до зниження найбільш помітно у хворих з рестенозом. Виявлені також гендерні відмінності при визначенні Д-д, показники якого у групі жінок мали тенденцію до зниження, у порівнянні з групою чоловіків. Зазначені процеси були значно помітніші у хворих з рестенозом стента в анамнезі, тоді як наявність стенокардії суттєво не впливала на досліджувані показники, на що вказують та інші автори [88]. Усе вищезазначене свідчить, що пацієнти з ІХС, які перенесли ангіопластику, незалежно від ускладнень, пов'язаних з виникненням рестенозу в анамнезі, мають досить високий загальний ризик

тромбозу, що підтверджується підвищеною концентрацією одного із визнаних маркерів передтромбозу – розчинного фібрину, яка спостерігається у 68,1 % хворих. При цьому зростання концентрації рФ у плазмі крові не викликало відповідної реакції Д-д, який характеризує процес післятромбозу. Натомість, як уже було зазначено, концентрації Д-д достовірно знижувались у 90,1 % хворих. Вказаний дисбаланс у системі гемостазу у даних хворих необхідно трактувати, як недостатній процес фібринолізу при досить повільному розвитку рестенозу стента, або ж як виснаження фібринолітичної ланки гемостазу. Значне ж збільшення (вище 3 мг/мл) концентрації фібриногену у 83,5 % хворих, яке спостерігалось паралельно зі зростанням рівня рФ, характеризує загальний потенціал ланки згортання, що повністю збігається з даними інших дослідників [20]. Якщо до цього додати той факт, що у 40,7 % хворих спостерігається також зменшення концентрації рС нижче належного рівня, що підтверджує високий ризик можливого тромбоутворення, то можна констатувати наявність у них значної переваги коагуляційної ланки гемостазу. Аналіз показників гемостазу у групі хворих без рестенозу з наявністю стенокардії навантаження та без такої, нами не виявив достовірних відмінностей їх значень. Разом з тим, у хворих зі стенокардією відмічались тенденції до зменшення рівня Д-д та підвищення концентрації Фг у плазмі крові. Оскільки розчинний фібрин виявився найбільш динамічною складовою гемостазу у хворих з рестенозом, було логічним оцінити його кореляційні взаємозв'язки з іншими показниками гемостазу в обох групах.

За даними кореляційного аналізу, для групи хворих з рестенозом в анамнезі, виявились досить інформативними щодо схильності до тромбоутворення показники рФ, Д-д та Фг, що збігаються з даними літератури [59, 60, 88, 89, 113, 114, 115], у яких зазначається, що визначення рівня рФ у поєднанні з Д-д є одним із лабораторних методів діагностики тромбофілій. Таке твердження викликано тим, що за співставними підвищення рівня Д-д відносно рФ, можливо опосередковано визначати інтенсивність розщеплення фібрину та його похідних, тобто оцінювати процес фібринолізу [113]. У

досліджуваних нами хворих виявлена значна невідповідність зазначених показників, а саме: досить низький рівень Д-д при високих концентраціях рФ, що є свідченням недостатнього процесу фібринолізу. У всіх хворих виявлено також відсутність адекватної реакції антикоагулянтної ланки, представленої рС, на зростання рівня факторів прокоагуляції (рФ, Фг, ФНФП). Одним із доказів активації системи згортання у досліджуваних хворих може бути також співвідношення природного антикоагулянту – рС з основним білком ланки згортання – Фг, яке демонструвало тенденцію до зростання у групі зі стенокардією (2,14 проти 1,98).

Науковими дослідженнями доведено, що ФНФП можуть слугувати ранніми маркерами тромбінемії [76], а підвищення їх рівня автори пов'язують з реакцією розщеплення протромбіну тромбіном з утворенням претромбіну та протромбіну F-1 [116, 117, 118]. Літературні дані свідчать також, що існує взаємозв'язок ФНФП з іншими показниками гемостазу, зокрема з рФ та рС [57, 58, 72, 76]. Взагалі ж ФНФП можливо вважати одними з перших ранніх маркерів активації процесу згортання крові, оскільки їх утворення відбувається при усіх патологічних станах пов'язаних з тромбофіліями [49, 98]. У досліджуваних нами хворих, виявлено достовірне підвищення екамуліново-протромбінового співвідношення як у загальній групі, так і у групах з рестенозом та без рестенозу коронарної артерії, яке у середньому відповідало концентрації ФНФП на рівні 1,2 мкг/мл. Взагалі ж зростання рівня ФНФП спостерігалось у 27 з 32 хворих із рестенозом в анамнезі (84,4 %), при цьому у 10 хворих (31,3 %) зростання концентрацій ФНФП перевищувало 20 %, що кількісно відповідало 2,4 мкг/мл. Необхідно констатувати, що у зазначених 10 хворих значне підвищення ФНФП асоціювалось із помітним зростанням рівня рФ. Звертає на себе увагу також той факт, що у групі хворих без рестенозу можливо виділити групу з 12 пацієнтів (20,3 %), у яких спостерігалось накопичення ФНФП вище 20 %, але при цьому не відбувалось достовірного підвищення рівня рФ та суттєвих змін інших показників гемостазу, що вказує на нестабільний взаємозв'язок цих факторів. Натомість, наявність стенокардії

призводить до достовірного зниження рівня ФНФП, що можливо пояснюється активацією процесів згортання, у яких задіяні інші ланки гемостазу, що реалізуються через Фг, який має тенденцію до зростання у цієї категорії хворих. Проведений кореляційний аналіз для виявлення сили взаємозв'язків між ФНФП та іншими складовими гемостазу, засвідчив, що у групі хворих без рестенозу у стенті спостерігається помірна пряма залежність ФНФП з Д-д, тоді як з рС відмічалась слабка негативна залежність. При цьому, не спостерігалось асоціативних зв'язків ФНФП з рФ та Фг, що є, на наш погляд, цілком логічним, оскільки рФ на цьому ранньому етапі додатково ще не утворюється, як і не відбувається відповідно додаткового синтезу Фг. У хворих із рестенозом в анамнезі, картина досліджених кореляційних зв'язків дещо змінюються, а саме: з'являється пряма слабка залежність ФНФП із рФ та зменшується негативна залежність з рС. На основі отриманих нами даних, можливо констатувати, що у хворих, які перенесли перкутанну коронарну ангіопластику, спостерігається процес накопичення ФНФП, при цьому у групі хворих з рестенозом вказаний процес відбувається у більшої кількості хворих і асоціюється в третині випадків зі значним підвищенням рівня рФ, що може слугувати одним із маркерів активації ланки згортання гемостазу у хворих з ІХС та ПКА.

До сучасних біохімічних маркерів можливо віднести також загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) плазми крові (overall haemostasis potential), який дає можливість визначати баланс між ланками згортання крові та фібринолізу [83, 84, 85, 86]. Проведений кількісний аналіз отриманих результатів кривих загального гемостатичного (ЗГП) та фібринолітичного (ФП) потенціалів, у хворих загальної групи порівняно з контролем, виявив достовірне зростання ЗГП, що призводило до паралельного достовірного збільшення ФП. При цьому, відмічалось також подовження часу формування фібринових фібрил за даними t – лаг періоду, часу напівруйнування згустку плазми та з'являлась тенденція зростання максимальної мутності згустку плазми за величиною поглинання світла, що можливо розцінювати як

активацію коагуляційної складової гемостазу. Порівняння отриманих результатів у жінок та чоловіків виявило чіткі гендерні відмінності показників як ЗГП, так і деяких його складових. Так ЗГП у жінок достовірно перевищував аналогічний показник у чоловіків, що при цьому супроводжувалось тенденцією до скорочення t – лаг періоду, подовженням часу напівруйнування згустку та збільшенням мутності згустку плазми. Параметри ФП у жінок мали також тенденцію до зростання. Особливий інтерес щодо змін параметрів гемостазу представляють хворі з рестенозом в анамнезі, які згідно літературних даних є групою ризику повторного рестенозу [3, 11, 18]. Як і у загальній групі хворих, у пацієнтів з рестенозом спостерігалось достовірне зростання ЗГП відносно контрольних показників, подовження часу напівруйнування згустку при стабільному t – лаг періоді його формування та тенденції до зниження ФП. У нашому дослідженні в окрему групу було віднесено хворих без рестенозу у стенті, яку, у свою чергу, розділили на пацієнтів зі стенокардією та без стенокардії. Оцінка показників отриманих кривих у групі хворих без рестенозу у стенті, виявила незначні відмінності порівняно з загальною групою, що полягали у дещо більшому паралельному зростанні ФП у відповідь на підвищення ЗГП та у тенденції до подовження t – лаг періоду. Порівняльна ж оцінка параметрів гемостазу у групах хворих зі стенокардією та без стенокардії засвідчила тенденцію до скорочення t – лаг періоду у пацієнтів зі стенокардією, у порівнянні з хворими без стенокардії, а також тенденцію до зниження ЗГП та ФП, що може свідчити, на наш погляд, про можливу активацію фібринолізу у цієї групи пацієнтів.

Аналіз кореляційних зв'язків основних складових ЗГП та ФП у різних групах хворих засвідчив, що вони мають однонаправлений позитивний характер: від помірного до сильного ($r = 0,56 \div 0,83$). Найбільш сильні асоціативні зв'язки між вказаними параметрами відмічались у хворих зі стенокардією, а найбільш слабкі у хворих із рестенозом в анамнезі. При цьому стать суттєво не впливала на показники кореляції між цими параметрами. Залежність між ЗГП та t – лаг періодом згортання плазми характеризувалась у

різних групах хворих в основному слабкою та помірною негативною кореляцією, за виключенням її відсутності у хворих зі стенокардією, тоді як у хворих без стенокардії кореляція була більш значною (r = - 0,32). Нами встановлено, що взаємозв'язок ЗГП зі складовими згортаючого потенціалу у всіх групах хворих мав пряму помірну та високу кореляцією, що відображає єдиний процес утворення полімеризованого фібрину з початком його руйнування [83, 87].

За літературними даними, результуюча крива згортаючого потенціалу містить інформацію про перебіг і взаємодію основних її складових, які віддзеркалюються у розмірах та часі існування фібринового згустку, а її інтегральним показником, що дає можливість відтворювати процеси утворення та руйнування згустку, є площа поверхні, яку ця крива утворює. Виходячи з цього, нами для зручності, весь процес згортання та фібринолізу плазми був представлений у вигляді коагуляційного індексу (КІ) (Патент на винахід №122516), який має враховувати показники загального згортаючого та фібринолітичного потенціалів у контролі та у досліджуваних хворих. Нами запропоновано для обчислення КІ параметри ЗГП та ФП співвіднести до аналогічних параметрів у контролі, у результаті чого отримаємо індекси ЗГП (ІЗГП) та ФП (ІФП), а після співвідношення ІЗГП з ІФП отримаємо КІ. Таким чином, запропонований індекс включає більш цілісну інтегральну компоненту, що дозволяє проводити кількісне визначення ступеню порушення коагуляційного балансу, а саме: при зниженні КІ нижче «1» (контроль приймається за «1») можливо стверджувати про гіпокоагуляцію, а при збільшенні вище «1» - про гіперкоагуляцію. Отримані у результаті величини розрахованих КІ для всіх груп хворих, засвідчили, що відносно контролю спостерігалось достовірне збільшення цього показника, що підтверджує вище приведені дані, стосовно гіперкоагуляційного стану гемостазу. Так встановлено, що значення КІ, які перевищували «1» спостерігались у 62,37 % досліджуваних хворих, що вказує на високу ймовірність у них тромботичного ризику. Необхідно зазначити той факт, що зростання концентрації рФ вище

4 мкг/мл призводило до зростання КІ. Проведений кореляційний аналіз взаємозв'язків КІ з молекулярними маркерами гемостазу надає відповідь про наявність сили зв'язків між цими складовими гемостазу у різних групах досліджуваних хворих. Встановлено, що у загальній групі хворих спостерігалась слабка позитивна кореляційна залежність між КІ та молекулярними маркерами гемостазу при цьому, найбільш помітні взаємозв'язки були виявлені між КІ та Фг і рФ у чоловіків. Натомість у жінок мав місце слабкий негативний кореляційний зв'язок КІ з рС. У хворих же з рестенозом в анамнезі, спостерігався помірний позитивний зв'язок КІ з рФ, Д-д та Фг, при відсутності кореляції з рС, що виділяє цю групу в окрему категорію щодо можливого ризику тромбоутворення. Вказані особливості наявних змін гемостазу у досліджуваних групах досить помітні при співставленні коефіцієнтів кореляції з інтегральним показником, у вигляді КІ, з молекулярними маркерами гемостазу у групі з рестенозом в анамнезі та без рестенозу у стенті, які свідчать про значну активність ланки згортання гемостазу у хворих з рестенозом. При аналізі даних хворих у групі без рестенозу у стенті, які відмічали симптоми стенокардії, та хворих без клінічних ознак стенокардії виявлено, що у хворих зі стенокардією відмічалась слабка позитивна залежність між КІ та рС, а у хворих без стенокардії помірний позитивний зв'язок з рФ при слабких негативних зв'язках з рС. Останнє може свідчити про деяку активацію антикоагулянтної ланки гемостазу у хворих з симптомами стенокардії. Таким чином, нами виявлено найбільш тромбогенно небезпечну категорію хворих із рестенозом в анамнезі, для якої характерною є залежність КІ від концентрацій рФ та Фг з відповідною реакцією Д-д, що є свідченням утворення у кров'яному руслі мікрозгустків та їх лізису, та відсутньою реакцією рС. Необхідно вкотре зазначити, що низька активація рС підвищує ризик тромбоутворення із-за відсутності належного регулювання рівня тромбіну, недостатнього впливу на фібриноліз та призводить до суттєвого зниження величини загального гемостатичного потенціалу [83].

Наявність коморбідності та поліморбідності, як стану співіснування тісно пов'язаних декількох захворювань та синдромів, може значно впливати на стан гемостазу та прогноз у досліджуваних хворих [20, 88, 89]. Так, як показали результати дослідження, наявність коморбідності є прогностично обтяжуючим фактором щодо розвитку тромботичних ускладнень. За свідченнями літературних даних, у хворих на ІХС основними коморбідними захворюваннями та синдромами є гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність та перенесений інфаркт міокарда [92, 93]. Нами з'ясовано, що особливості стану системи гемостазу при поєднані перерахованих захворювань на тлі проведеної коронарної ангіопластики до цього часу вивчені не достатньо. Разом з тим, відомі дослідження маркерів тромбінемії, а саме: рФ та Д-д у хворих із ІХС та гіпертонічною хворобою [88], цукровим діабетом [89] і маркерів фібринолізу при інфаркті міокарду та стабільній і нестабільній стенокардії [20]. У нашому дослідженні були враховані хворі з основними поєднаннями захворювань та синдромів, до яких ввійшли ЦД II типу, артеріальна гіпертензія (АГ), перенесений інфаркт міокарду (ІМ) та хронічна серцева недостатність (ХСН). Таким чином на цій основі були сформовані чотири групи хворих з ІХС, які включали ЦД, ЦД+АГ, ЦД+ІМ та ХСН І і ІІА стадій, що у свою чергу були розділені на підгрупи. До таких підгруп відповідно ввійшли: ЦД + рестеноз в анамнезі, ЦД без рестенозу у стенті, АГ без ЦД, АГ + ЦД, ЦД + ІМ, ІМ без ЦД, ХСН І і ІІА стадії. Такий розподіл хворих на підгрупи за коморбідністю мав за мету максимально віддиференціювати їх та надати характеристику порушень гемостазу кожній із підгруп для більш точного прогнозування тромботичного ризику.

Отримані результати засвідчили, що у групі з ЦД спостерігалось достовірне зростання концентрації рФ у порівнянні із загальною групою. При цьому у підгрупі ЦД + рестеноз рівень рФ зростав ще в більшій мірі, як і у пацієнтів з поєднанням ІМ+ЦД, тоді як у хворих з ЦД без рестенозу у стенті зберігалась тільки тенденція до підвищення рівня рФ. У хворих з серцевою недостатністю СН ІІА також спостерігалась тенденція до збільшення

концентрації рФ як відносно загальної групи, так і відносно хворих з серцевою недостатністю СН І. Слід зазначити, що у хворих з перенесеним ІМ при наявності ЦД визначалась тенденція до зростання рівня Фг, при цьому у хворих з ІМ достовірно знижувався рівень рС. Серед інших змін складових гемостазу, слід відмітити різновекторний характер відхилень концентрацій Д-д. Так, середні значення рівнів цього показника у різних групах хворих із ЦД (ЦД + рестеноз, ЦД без рестенозу у стенті, ІМ+ЦД, АГ+ЦД), достовірно не відрізнялись від показників загальної групи, натомість мали тенденцію до підвищення, у порівнянні з загальною групою. У хворих же з ЦД без рестенозу у стенті показник Д-д демонстрував найбільшу тенденцію до зростання при значній дисперсії показників. Звертає на себе увагу також той факт, що у групі хворих з ЦД без рестенозу у стенті параметри КІ наближалися до контрольних значень і були достовірно нижчими за показники у загальній групі. Вказані зміни показників гемостазу можливо трактувати як тромботично небезпечні, особливо для хворих із ЦД та рестенозом в анамнезі, враховуючи надто високий рівень маркеру передтромбозу – рФ та відсутність відповідної реакції показника післятромбозу Д-д, що вказує на депресивність системи фібринолізу. Останнє має своє підтвердження і з боку інтегрального параметру гемостазу КІ, який був достовірно вищий у даної групи, у порівнянні з хворими без рестенозу у стенті. Слід також зазначити, що аналогічні кількісні зміни молекулярних маркерів гемостазу – рФ та Д-д у хворих із ІХС та стенокардією, а також окремо у хворих із ЦД, отримані і іншими науковцями [88, 89]. Тож можна стверджувати, що розчинний фібрин у даних хворих, як маркер передтромбозу проявив себе досить чутливим, динамічним та інформативним показником, що відповідає результатам інших досліджень [79, 87]. Маркери та параметри гемостазу визначені як in vivo, так in vitro мають досить помітні взаємозв'язки та доповнюють один одного, що збігається з даними літератури [79, 83, 87]. Відомо, що однією з найбільш частих патологій супроводжуючих ІХС, є артеріальна гіпертензія. За нашими дослідженнями показник АГ у хворих становив 91,2 %, а її поєднання з ЦД – 25,3 %.

Результати спостереження свідчать, що такий коморбідний стан, за показниками гемостазу, відповідає у цілому таким загальної групи. Однак у підгрупі хворих без ЦД та АГ, не зважаючи на малу вибірку (n = 8), відмічалось достовірне зниження КІ до контрольних значень і його підвищення при поєднанні ЦД з АГ, що вказує на можливий вплив такої комбінації на цей інтегральний показник. Необхідно також зазначити відсутність помітної реакції рС на вказані прокоагулянтні зміни гемостазу у досліджуваних групах хворих. До досить частої поєднаної комбінації патологій у хворих із ІХС також можна віднести наявність ЦД та ІМ в анамнезі. У нашому дослідженні хворі з ІМ складали 81,3 %, із яких 21,6 % пацієнтів страждали на ЦД ІІ типу. Аналіз отриманих нами даних виявив суттєві зміни показників гемостазу у підгрупах із ЦД та ІМ, ЦД та рестенозом в анамнезі. Так, перенесений ІМ не викликав достовірних змін гемостазу, за виключенням пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу, яка представлена рС, що може пояснюватись термінами (більше 6 місяців) післяінфарктного періоду. Разом з тим, співвідношення ЕІ/ПІ, яке вказує на накопичення ФНФП, виявилось достовірно вищим, у порівнянні із контрольною групою, у хворих з ЦД + ІМ. Так, показник ЕІ/ПІ у цій підгрупі відповідав 129,8 ± 1,89 %, що дорівнює 2,4 мкг/мл ФНФП та є ранньою ознакою підвищення можливості крові до згортання. При цьому у цій підгрупі хворих відмічалась також тенденція до підвищення КІ порівняно з контролем. Як уже зазначалось, наявність синдрому ХСН, як наслідку ІХС, у нашій вибірці у 38,5 % відповідав СН І, і у 61,5 % – СН ІІА (за даними загального клінічного обстеження, що винесені у заключний діагноз, згідно історій хвороб). У нашому дослідженні не було виявлено суттєвого впливу стадії серцевої недостатності на показники гемостазу, за виключенням тенденції до підвищення концентрації рС у пацієнтів з СН ІІА.

Тож можливо стверджувати, що коморбідні стани є одними із важливих факторів додаткового впливу на стан гемостазу та здатні підвищувати потенційну можливість виникнення тромбінемії у даної категорії хворих.

Останнє твердження особливо стосується поєднання у хворих ЦД та рестенозу в анамнезі, що підтверджується і дослідженнями інших авторів [44, 89, 122, 126]. Як уже відомо, за результатами кореляційного аналізу, найбільш значні взаємозв'язки між рівнем рФ та Фг прослідковуються у групі хворих з рестенозом стента в анамнезі та при поєднанні рестенозу з ЦД. На нашу думку, у даному випадку спостерігалась цілком фізіологічна залежність ланок коагуляційного гемостазу на шляху перетворення Фг через каскад ферментативних змін, до рФ з наступним утворенням полімеризованого фібрину. Однак у цьому ланцюгу перетворень багато що залежить і від кількісної складової зазначених білків, яка здатна ініціювати інші білкові кофактори у каскаді згортання крові [20], а їх рівень при ЦД та рестенозі, як свідчать результати досліджень, є досить високим. Необхідно також зазначити, що сам факт наявності ЦД в анамнезі у цієї категорії хворих як самостійного захворювання, так і у поєднанні з ІМ чи АГ, асоціюється з помірною прямою залежністю рФ та Фг, що може свідчити про високу потенційну коагуляційну спроможність крові при наявності зазначених коморбідних станів. Підтвердженням впливу ЦД та АГ на показники гемостазу може бути також факт відсутності залежності між рФ та Фг у групі хворих без ЦД та АГ. Натомість, необхідно зазначити посилення залежності між цими білковими структурами у групі хворих ЦД + ІМ, ЦД + рестеноз в анамнезі та ЦД +АГ. У хворих же із ХСН, незалежно від стадії, спостерігалась слабка пряма залежність між рФ та Фг з тенденцією до збільшення асоціативних зв'язків між цими показниками у групі хворих із СН ІІА, що можливо пояснити більшою часткою хворих із рестенозом у цій групі, порівняно із групою хворих із СН І (24 проти 8 відповідно). Як уже зазначалось, за даними літературних джерел рФ позиціонується як один із основних маркерів передтромбозу, а рС, навпаки, як природній антикоагулянт [20]. Тому взаємозв'язки та їх характер між рФ та рС можуть привнести корисну інформацію про стан внутрішньої системи згортання крові. За свідченням даних, отриманих у групі хворих без ЦД та АГ і ЦД без рестенозу у імплантованому стенті, у яких спостерігалась

помірна пряма залежність між рФ та рС, можливо констатувати, що останнє є природною відповіддю ланки антикоагуляції на зростання рівня одного із факторів згортання крові. Натомість, у групі хворих із цукровим діабетом та рестенозом, спостерігалась зворотна реакція системи гемостазу, яка проявлялась помірною негативною залежністю між цими факторами гемостазу. Необхідно також зазначити, що поєднання цих коморбідних станів, призводило до зростання негативної залежності між рФ та рС, що ще раз підкреслює негативний прокоагулянтний вплив на систему гемостазу, як ЦД, так і рестенозу в анамнезі. В інших досліджуваних групах хворих спостерігались слабкі, здебільшого негативні, кореляційні зв'язки між вказаними факторами гемостазу, що свідчить про відсутність адекватної реакції антикоагулянтної системи на підвищення рівня рФ з одного боку та на негативний вплив коморбідності на антикоагулянтну ланку гемостазу з іншого. Незаперечним є також той факт, що Д – димер вважається одним із основних маркерів наявності тромбоутворення, а за рівнем його концентрації можливо визначати аномальну активацію системи згортання крові та процес розщеплення фібринового згустку [88, 122, 123]. При цьому необхідно зважати, що високий рівень Д-д завжди свідчить про наявність внутрішньосудинного тромбоутворення з послідуючим фібринолізом, тоді як відсутність реакції з боку Д-д не виключає наявності тромбозу, особливо це стосується хронічних захворювань з повільним тромбоутворенням, якими є рестеноз стента, при недостатній фібринолітичній активності [88, 89]. Останнє може пояснити виникнення парадоксальних ситуацій, коли відсутня паралельна реакція Д-д при підвищенні концентрації рФ у плазмі крові [88]. У нашому дослідженні також виявлена різноступенева залежність між рФ та Д-д. Так у групах хворих із рестенозом в анамнезі, АГ, ІМ та різними стадіями ХСН спостерігалась пряма помірна залежність між рФ та Д-д. Натомість, наявність у хворих ЦД, ЦД та рестенозу, ЦД і ІМ та ЦД і АГ призводила до послаблення кореляційних зв'язків, що може свідчити про пригнічення фібринолітичної ланки гемостазу у хворих із ІХС та ЦД, а також про

потенційну загрозу тромбоутворення без належної фібринолітичної реакції. Таке припущення має своє підтвердження на прикладі взаємозв'язків рФ з КІ, який є інтегральним показником балансу ланок згортання та фібринолізу гемостазу in vitro, які свідчать, що у хворих із ЦД спостерігається прямий помірний та високий зв'язок між цими показниками, який в інших коморбідних поєднаннях із ЦД має характер слабкої та помірної залежності. При цьому необхідно зазначити, що у групі хворих із СН ІІА зберігалась помірна пряма залежність між рФ та КІ. Вказаний факт, ще раз підтверджує, що існує тісний взаємозв’язок між маркерами гемостазу визначеними як in vivo, так in vitro, про що свідчать наукові літературні джерела [83, 87].

Як уже було зазначено раніше, найбільш раннім показником потенційних тромбофілій, можуть слугувати функціонально неактивні форми протромбіну (ФНФП), які є свідченням накопичення загального протромбіну (в умовах відсутності прийому непрямих антикоагулянтів), що можуть активуватись у будь-який час тромбіном та за визначених ситуацій сприяти тромбогенезу [20, 124, 125]. Отриманих нами дані свідчать, що показник концентрації ФНФП має досить слабкі взаємозв'язки з рФ, які показують тенденцію до зростання тільки при наявності у хворих рестенозу та ІМ в анамнезі, а також ЦД і АГ. Наявність же досить слабкої залежності між цими показниками гемостазу можливо пояснити важкою супутньою патологією, при якій передбачається уже наступна, більш пізня фаза активації ланки згортання гемостазу, представниками якої є рФ, Д-д та Фг [20]. Таке припущення має своє підтвердження при, раніш проведеній, оцінці зв'язків декарбоксильованих форм протромбіну, які утворюються у плазмі крові в результаті впливу тромбіну на протромбін (ФНФП), з Д-д у групі хворих із рестенозом, у яких кореляційний взаємозв'язок цих показників має пряму помірну залежність.

Як уже зазначалось раніше, повне відтворення ушкодженої при стентуванні інтими судини (неоінтима), відбувається не раніше 18-ти місячного терміну [13]. Виходячи з вищесказаного, був визначений термін

спостереження за досліджуваними хворими. Так, за 18 місяців спостереження у п’яти хворих, із 91, що знаходились у дослідженні, відбувся повторний рестеноз стента (5,49%), що більш ніж у двічі перевищувало аналогічний показник у загальній групі (2,37%). Останнє пояснюється відбором хворих у групу спостереження, серед яких 32 пацієнта уже мали рестеноз в анамнезі. Слід також зазначити, що серед цих хворих у двох був діагностований ЦД і рестеноз в анамнезі, тобто поєднання захворювання і синдрому, які викликають потенціювання розвитку цього ускладнення, що було показано у попередніх розділах та має своє підтвердження у науковій літературі [44, 97, 127, 128, 129]. Системність уражень при атеросклеротичному процесі доведена у багатьох наукових дослідженнях [130, 131], яка сприяє більш швидкому розвитку стенозуючих процесів незважаючи на використання сучасних технологій [147, 148, 149, 150, 151], що не є винятком і у досліджуваних нами хворих. Так, у одного хворого спостерігався рестеноз коронарної артерії поза межами стента, ще у одного хворого мала місце оклюзія передньої великогомілкової артерії та один хворий переніс ішемічний інсульт при ураженні середньомозкової артерії. Необхідно зазначити, що за час спостереження у 25 хворих мала місце стенокардія навантаження (анамнестично), що становило 27,5 % від загальної групи. Постійний контроль, який здійснювали за виконанням протоколу прийому подвійної антиагрегантної терапії (ПАТ), значно покращив комплаєнс щодо антиагрегантної терапії, що дещо збільшило кількість малих кровотеч. Так, у 10 хворих (11,0 %) спостерігалась незначна кровоточивість ясен та малі носові кровотечі, а у одного хворого була зафіксована велика рецидивуюча носова кровотеча, яка потребувала госпіталізації. Із усієї групи, що перебувала під медичним спостереженням, у одного хворого за зазначений період виникла персистуюча форма фібриляції передсердь. Враховуючи малі вибірки хворих, у яких мали місце ті чи інші ускладнення, нами були використати не статистичні, а описові методи змін показників системи гемостазу у цих пацієнтів.

Аналіз показників гемостазу у хворих із ускладненнями засвідчив, що хворі з рестенозом у стенті (хворий В. та хвора О.) виділяються серед інших високим рівнем рФ (4,6 та 4,9 мкг/мл) на тлі досить низьких показників Д-д (14 та 28 нг/мл) та близьких до норми показників Фг (3,7 та 3,2 мг/мл відповідно) . Наявність нормальних показників Фг у цих пацієнтів можливо частково пояснити реакцією "споживання" цього білку при утворенні рФ. Необхідно також зазначити, що у хворого В. спостерігався більш значний рівень накопичення ФНФП (130 %) при низькому КІ (1,05), тоді, як у хворої О., навпаки, концентрація ФНФП наближалась до нормальних показників (105 %) при зростанні КІ (1,66). Останнє може вказувати на те, що обстеження цих хворих відбувалось у різні для них періоди процесу виникнення гіперкоагуляції, про що може свідчити також стан антикоагулянтної ланки представленої рС. Прикладом же впливу коморбідності на стан гемостазу може бути хвора Н. у якої за період спостереження на тлі ЦД мав місце повторний (другий) рестеноз стента при цьому, показники рФ перевищували граничні у двічі (5,8 мкг/ил), тоді як показники Д-д були досить низькими (31 нг/мл) при високому КІ (1,46). Ще одним підтвердження того, що ЦД є незалежним фактором розвитку рестенозу стента може бути хворий П. у якого показники гемостазу не були критичними, за виключенням низького рівня Д-д (11 нг/мл), що вказувало на дуже низький рівень фібринолізу, при цьому рестеноз відбувся на 18-му місяці спостереження. Тобто, навіть при можливій зміні показників гемостазу за період спостереження наявність ЦД має своє приорітетне значення. Науково цікавим є приклад хворого К., у якого на тлі рестенозу в анамнезі відбулась оклюзія іншої гілки коронарної артерії. Так, у даного хворого усі показники гемостазу свідчили про наявність стану гіперкоагуляції, а саме: підвищення у двічі рівня Фг (5,6 мг/мл), у п'ять разів концентрації рФ (14,5 мкг/мл), у двічі – Д-д (151 нг/мл) при 147 % ФНФП та зростання КІ до 2,64 (табл. 5.1). Необхідно зазначити, що вказаний хворий повністю виконував протокол лікування, зокрема, що стосується ПАТ. Не менш показовими є біохімічні показники та параметри гемостазу у хворого Н.,

у якого через один рік після імплантації стента стався ішемічний інсульт, а отримані лабораторні дані визначені за декілька місяців до ускладнення свідчили про досить високу потенційну небезпеку тромбогенезу (рФ – 134 мкг/мл, Д-д – 27 нг/мл, ФНФП – 132%, КІ – 1,37) при рівні рС 70 %. Наразі, необхідно також зазначити, що у хворого з масивною носовою кровотечею спостерігався високий рівень рС (114 %) та нижчий за «1» КІ (0,92).

Таким чином, отримані нами результати досліджень дають можливість стверджувати, що їх клінічне врахування у алгоритмі діагностики, як маркерів тромбінемії є перспективним у прогнозуванні розвитку рестенозу у цієї категорії хворих. Доказом такого ствердження є розробка на базі математичного методу головних компонент бально-рангової шкали (з урахуванням основних клініко-біохімічних показників і параметрів) оцінки тромботичного ризику. Отже, обгрунтування алгоритму діагностики порушень у системі гемостазу базується на отриманих результатах показників та параметрів гемостазу. Як засвідчили результати роботи, не один самостійний показник, що характеризує ту чи іншу ланку гемостазу, не в змозі надати повну інформацію про її стан. У зв'язку з цим, в алгоритми вводяться цілий ряд від простих до складних показників і параметрів та застосовуються інтегральні складові гемостазу [20, 83, 95, 96, 132, 133, 134]. Відомо, що під час активації системи згортання крові та формування фібринового згустку передбачається поява на проміжному етапі цього процесу біологічних речовин, що можуть виступати інформативними маркерами початку згортання крові. Одним із таких маркерів, як показали результати дослідження, є рФ, накопичення якого свідчить як про активацію системи згортання крові, так і про порушення її рівноваги, що необхідно використовувати у якості одного з основних показників контролю за тромбофілічними станами [20, 59, 60, 66, 88, 135, 141, 142]. Доведено також, що підвищення прокоагулянтної здатності може урівноважуватись природними антикоагулянтами (протеїн С, протеїн S, антитромбін ІІІ) рівень яких необхідно враховувати при оцінці стану системи гемостазу. При цьому необхідно мати на увазі, що у хворих із ІХС

відбувається зниження рівня протеїну С, яке може бути пов'язано з інгібуючою дією ще неустановлених біологічних агентів [20, 96, 138, 139]. Як свідчать проведені нами дослідження та літературні джерела, поряд із рФ специфічним маркером активації системи згортання є Д-д, який при одночасному визначенні з рФ вказує на баланс накопичення та розщеплення фібрину, тому і рекомендований як обов'язковий показник в алгоритмах діагностики тромбінемій [60, 140]. Оскільки рівень Д-д не завжди еквівалентний концентрації рФ, що може свідчити про зниження активності фібринолітичної складової, то виникає необхідність паралельно застосовувати й інші параметри ланок згортання та фібринолізу, інтегральним показником яких є запропонований нами коагуляційний індекс (КІ).

Отже, нами визначені основні складові розширеного алгоритму лабораторно-біохімічної оцінки стану системи гемостазу, до яких ввійшли рФ, Фг, Д-д, рС та КІ (при умові відсутності застосування антикоагулянтної терапії).

Об'ємні масиви вихідних клініко-лабораторних даних викликають неабиякі труднощі при їх обробці та інтерпретації, тому що з одного боку направлені на повноту та глибину дослідження, а з іншого розмивають наявні взаємозв'язки між отриманими результатами. Зазначена проблема, на наш погляд, може бути вирішена за допомогою різних методів ущільнення інформації, наприклад за допомогою методу головних компонент, який дозволяє значно зменшити розмірність наявних даних із втратою найменшої кількості інформації [141, 142]. Отже, нами поставлена мета при допомозі методу головних компонент отримати інтегральні біохімічні та клінічні показники, що характеризують стан гемостазу у хворих із проведеною перкутанною коронарною ангіопластикою для розробки бально-рангової шкали оцінки тромботичного ризику, тобто знайти алгоритм класифікації хворих залежно від оцінки важкості. Для цього у початкові дослідження включені дані 70 пацієнтів, визначених методом випадкової вибірки (3/4 від

загальної групи), які пройшли необхідне біохімічне і клінічне обстеження та перенесли операцію перкутанної коронарної ангіопластики. Як уже було обґрунтовано раніше, із біохімічних показників враховувались дані розчинного фібрину, Д-димеру, фібриногену та протеїну С, а із клінічних – наявність ЦД ІІ типу та рестенозу в анамнезі. Останнє було взято до уваги опираючись також на наші дослідження, які вказують, що наявність цих клінічних чинників може значно впливати на тромбогенез [97, 122, 143, 144, 145]. Методологічно розробка бальної шкали проводилась у три етапи.

На першому етапі було застосовано метод головних компонент до вихідних біохімічних даних і проаналізовано відсоток загальної дисперсії, яку описує кожна компонента. У подальшому на основі експертної оцінки, були виділені групи хворих із середнім, високим та дуже високим ризиком рестенозу, що дало змогу для подальшого аналізу залишити дві головні компоненти, значення яких визначались для кожної з виділених груп хворих. При цьому міра тромботичного ризику визначалась віддаленістю показників від належних значень (норми) за метрикою Мінковського з ваговими коефіцієнтами [135]. Після виконання оберненого перетворення за співвідношеннями для обчислення значень головних компонент нами були встановлені формули для оцінки міри тромботичного ризику в термінах абсолютних значень чотирьох показників (рФ, Д-д, Фг, рС). Також визначали значення бального показника B_1, який дорівнював «1» для середнього рівня ризику, «2» - для високого та «3» - для дуже високого.

На другому та третьому етапах бальна шкала уточнювалась за додатковим показником, а саме: наявність ЦД та/або рестенозу в анамнезі. Для таких пацієнтів отримували значення бальних показників B_2 та B_3 та бальний підсумковий показник. Перевірка розробленої бально-рангової шкали за результатами 18-ти місячного спостереження показала, що у 73,9 % випадків вона відповідає показникам дуже високого рівня ризику (хворі, у яких стався рестеноз) і у 26,1 % випадків – високому рівню тромботичного ризику, у яких

також мав місце рестеноз. При цьому, оцінювання за допомогою бально-рангової шкали показало, що жоден із 23 пацієнтів з рестенозом не потрапив у розряд середнього рівня ризику.

Таким чином, представлена нами бально-рангова шкала дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток тромботичних ускладнень у хворих із перкутанною коронарною ангіопластикою при різних варіантах коморбідності, а використаний метод головних компонент дозволяє отримувати значення окремих та накопичених внесків досліджуваних показників гемостазу у сумарну дисперсію, давати рангову оцінку впливу вихідних параметрів на їх формування та визначати відсоток поясненої останніми інформації.

ВИСНОВКИ

У роботі досліджено та доведено прогностичну і діагностичну цінність деяких факторів згортання та антикоагуляції системи гемостазу, як можливих предикторів рестенозу у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою.

1. Частота виникнення пізнього рестенозу стента у хворих із ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за період 18-ти місячного спостереження складає 2,37%, при цьому рестеноз зустрічається достовірно частіше у хворих з серцевою недостатністю СН ІІА (75 %) ($p < 0,001$). Крім того спостерігається тенденція до збільшення частоти рестенозу у хворих з цукровим діабетом ($p > 0,05$).

2. У досліджуваних хворих підвищений розчинний фібрин відмічається у 68,1 % випадків при достовірному зростанні його рівня у порівнянні з контролем (4,67 ± 0,25 проти 2,65 ± 0,37 мкг/мл, відповідно $p < 0,001$), достовірно підвищена концентрації фібриногену (4,27 ± 0,14 проти 2,26 ± 0,35 мг/мл) ($p < 0,001$) у 83,5 % пацієнтів та у 90,1 % хворих знижена концентрація Д-димеру (48,44 ± 4,87 проти 95,0 ± 12,0 нг/мл у контролі, $p < 0,001$).

3. У хворих із рестенозом в анамнезі рівень розчинного фібрину достовірно вищий ніж у хворих без рестенозу у стенті (5,71 ± 0,50 проти 4,11 ± 0,33 мкг/мл відповідно, $p < 0,02$) на фоні достовірного зниження рівня протеїну С (до 81,0 ± 3,0 % проти 100,3 ± 2,1 % відповідно, $p < 0,001$). Наявний прямий кореляційний зв’язок між рівнем розчинного фібрину та Д - димеру ($r = 0,54$) ($p < 0,01$) і розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,50$) ($p < 0,01$), також спостерігається достовірне зростання рівня ФНФП відносно контролю на 13,6 % ($p < 0,001$), що відповідає концентрації 1,2 мкг/мл та має прямий асоціативний зв'язок із рівнем Д-димеру ($r = 0,36$) ($p < 0,05$).

4. Параметри загального гемостатичного потенціалу (ЗГП) у досліджуваній групі хворих достовірно зростають відносно контролю (313,8 ± 24,6 о.о./с проти 209,3 ± 21,1 о.о./с, відповідно $p < 0,01$) при

паралельному зростанні фібринолітичного потенціалу (ФП) (97,6 ± 7,53 о.о./с проти 72,5 ± 4,33 о.о./с, відповідно $p < 0,05$), подовжені часу формування фібринових фібрил (t-лаг період, $p < 0,01$) та часу напівруйнування згустку (L) ($p < 0,001$). Виявлено, що ЗГП у жінок достовірно вищий ніж у чоловіків (413,1 ± 52,0 о.о./с проти 295,7 ± 27,4 о.о./с, відповідно $p < 0,05$) при меншому t-лаг-періоді ($p < 0,01$) та подовженому часі напівруйнування згустку ($p < 0,02$). У групах хворих із рестенозом та наявністю стенокардії спостерігається тенденція до зниження ФП ($p > 0,05$). При цьому у всіх групах виявлено прямий кореляційний зв'язок між ЗГП та ФП ($r = 0,56 \div 0,83$) ($p < 0,01 \div 0,001$).

5. У хворих із цукровим діабетом рівень розчинного фібрину достовірно зростає порівняно з загальною групою (5,72 ± 0,47 проти 4,67 ± 0,25 мкг/мл, відповідно $p < 0,05$), а поєднання цукрового діабету та рестенозу в анамнезі, супроводжується подальшим достовірним зростанням концентрації розчинного фібрину до 6,20 ± 0,74 мкг/мл ($p < 0,05$) при відсутній реакції Д-димеру. У хворих із цукровим діабетом та рестенозом в анамнезі є достовірно вищим співвідношення рФ/Д-д і коагуляційний індекс порівняно із хворими без рестенозу у стенті (1,37 ± 0,13 проти 1,02 ± 0,12, відповідно $p < 0,05$). При цьому у них спостерігається помірний прямий кореляційний зв'язок між розчинним фібрином і фібриногеном ($r = 0,61$) ($p < 0,01$), та негативний – між розчинним фібрином та протеїном С ($r = - 0,48$) ($p < 0,02$).

6. У хворих із цукровим діабетом в поєднанні із інфарктом міокарда рівень функціонально неактивних форм протромбіну зростає до рівня 2,4 мкг/мл ($p < 0,05$). Поєднання у хворих цукрового діабету та інфаркту міокарда та цукрового діабету і артеріальної гіпертензії, асоціюється із прямою помірною кореляційною залежністю розчинного фібрину та фібриногену ($r = 0,36$ та $0,37$, відповідно ($p < 0,05$).

7. Розроблений поетапний алгоритм діагностики тромботичного ризику на основі біохімічних показників (розчинний фібрин, фібриноген, Д-димер, протеїн С, відношення рФ/Д-д) та клінічних даних (цукровий діабет, рестеноз

в анамнезі), які використані у розробленій за допомогою методу головних компонент бально-ранговій шкалі оцінки вірогідності розвитку рестенозу стента у хворих із перкутанною коронарною ангіопластикою, що дозволяє отримувати значення окремих та накопичених внесків досліджуваних показників у сумарну дисперсію, надавати рангову оцінку впливу вихідних параметрів на формування головних компонент та відсоток поясненої останніми інформації (у нашому дослідженні 70 %).

8. Розроблена бально-рангова шкала за результатами 18-ти місячного спостереження за хворими із ІХС, яким проведена перкутанна коронарна ангіопластика, надає можливість у 73,9 % випадків прогнозувати дуже високий ризик розвитку тромботичних ускладнень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих із ІХС та ПКА для оцінки можливого тромботичного ризику слід одночасно визначати додаткові показники гемостазу, а саме: розчинний фібрин, Д-димер, фібриноген та протеїн С.
2. Для хворих із ЦД та рестенозом в анамнезі слід враховувати відношення рф/Д-д × 100 і значення показника > 14,3 оцінювати як високий тромботичний ризик.
3. Для більш точної оцінки балансу ланок згортання та фібринолізу рекомендовано додатково використовувати розроблений нами коагуляційний індекс: КІ = $ЗГП_{пац.}/ЗГП_{контр.}$: $ФП_{пац.}/ФП_{контр.}$, при якому значення вищі за «1» свідчать про схильність до гіперкоагуляції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Фуркало СН. Коронарное стентирование у больных стабильными формами ИБС. Данные доказательной медицины и собственные результаты. Кардиология: от науки к практике.2012;2:96-106.

2. Antoniucci D. Is an occluded artery better than an open one? J Am Coll Cardiol Intv.2018;1;521-523.

3. Stergiopoulos K, Brown D Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease. Arch Intern Med.2012;172(4):312-319.

4. Cheng ASH, Selvanayagam J, Jerosch-Herold M, van Gaal WJ, KaramitsosTD, Neubauer S et al.Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll CardiolIntv.2008;1:44-53.

5. Федорченко АН, Осиев АГ, Протопопов АВ, Столяров ДП, Кочкина КВ. Частота развития рестеноза после ангиопластики окклюзирующих и неокклюзирующих поражений коронарных артерий. Кубанский научн. мед.вестник.2008;6(105):105-109.

6. Дідик ОП, Распутіна ЛВ. Тромбози стента: аналіз поширеності та предиктори виникнення. Укр. кардіол. журнал (додаток).2016;3:156-157.

7. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Harmony MD et al.Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl J Med.2006;355(23):2395-2407.

8. Wijeysundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV,Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. Ann Intern Med.2010;152(6):370-379.

9. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Дідик ОП, Данильчук ІВ, Соломончук АГ. Що обрати: оригінальний клопідогрель чи генерик? Роздуми підтверджені практикою. Кардиология: от науки к практике. 2015;6(19):97-108.

10. Пасько ВС, Кравченко АМ, Беньковская ЛК, Костюкевич ОМ. Вплив подвійної антитромбоцитарної терапії на функцію тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з ГХ. Укр. кардіол. журнал.2016;3:58-59.

11. Тишко ВВ, Тыренко ВВ, Козлов КЛ, Соколов АА, Железняк ИС, Кравчук ВН, и др. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов высокого риска после повторных реваскуляризаций миокарда. Клин. геронтология.2014;20(9-10):40-44.

12. Милюхина ГВ. Клопидогрель и профилактика тромбоза стента: генерик vs оригинальный препарат (обзор). Med. review. Кардиология.2014;4-5(32-33):41-46.

13. Duckers HJ, Nabel EG, Serruys PW. Essentials of restenosis. For the interventional cardiologist. Totova №1: Humana Press.2007. 458p.

14. Yangi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. Nat Rev Cardiol.2016;13:79-98.

15. FarbA, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Virmani R.et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. Circulation.2004;110(8): 940-947.

16. Pelliccia F, Cianfrocca C, Rosano G, Mercuro G, Speciale G, Pasceri V. Role of endothelial progenitor cells in restenosis and progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary intervention: a prospective study. JACC: Cardiovascular interventions.2010;3(1):78-86.

17. Середюк НМ, Сорохтей ЛВ, Матлах АЯ, Совитус ОФ, Середюк ВН, Петровський РВ та ін. Ведення хворих після ургентного та планового стентування коронарних артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST та фібриляцією передсердь. Укр. кардіол. журнал (додаток 1).2015;133-134.

18. Бугаєнко ВВ, Чубко НЮ. Перебіг ішемічної хвороби серця після стентування вінцевих артерій. Укр. кардіол. журнал (додаток 4). 2014;111.

19. Чиж ОВ, Лисенко ГФ, Моісеєнко ОІ, Ткаченко ЛМ. Залежність віддалених результатів стентування від кількості, якості та довжини стентів. Укр. кардіол. журнал (додаток 4).2014;119-120.

20. Волков ГЛ, Платонова ТН, Савчук АН, Горницкая ОВ, Чернышенко ТМ, Краснобрыжая ЕН. Современные представления о системе гемостаза. Киев: Наукова думка.2005; 296 С.

21. Pyrogova LV, Chernyshenko TM, Kolesnikova IN, Platonova TN, Bereznitsky GK, Makogonenko YM, Lugovskoy EV. Level of overall hemostasis potential in donor and patient plasma in pathology. Ukr. Biochem. J.2016;88(2):56-75.

22. Морова НА, Цеханович ВН, Файль ИЛ. Оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза для оптимизации антиагрегантной терапии у больных после коронарного шунтирования. Сибир. мед. журнал. 2014;4:41-43.

23. ChristG, Nikfardjam M, Huber-Beckmann R, Gottsauner-Wolf M, Glogar D, Binder BR, Huber K. Predictive value of plasma plasminogen activator inhibitor-1 for coronary restenosis: dependence on stent implantation and antithrombotic medication. J Thromb. Haemost.2005;3(2):233-239.

24. Diebold I, Kraicun D, Bonello S, Gorlach A. The a PAI-1 paradoxa in vascular remodeling. Thromb and Haemost.2008;100(6):984-991.

25. Богачева НВ, Гарсия ДГ, Верин АД. Молекулярные механизмы индуцированной тромбином проницаемости эндотелия. Биохимия. 2002;67(1):88-98.

26. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. Crit Care Med.2010Feb;38(2Suppl):518-25.

27. Bokarewa MI, Morrissey JH, Tarkowski A. Tissue factor as a proinflammatory agent. Arthritis Res.& Therapy.2002;4(3):190-195.

28. Miljic P, Heylen E, Willemse J, Djordjevic V, Radojkovic D, Colovic M et al. Thrombin activatable fibrinolisis inhibitor (TAFI): a molecular link between coagulation and fibrinolysis. Srp Arh Celok Lek.2010Jan;138(Suppl1):74-8.

29. Prevost N, Woulfe D, Tognolini M, Brass LF. Contact-dependent signaling during the late events of platelet activation. J Thromb. Haemost. 2003;1(7):1613-1627.

30. Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. J Thromb. Haemost. 2003;1(7):1628-1636.

31. Березовская ГА, Ганюков ВИ, Карпенко ВА. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. Рос. кардиол. журнал.2012;6(98):91-95.

32. Козлов КЛ. Интервенционная кардиология. Нейроиммуноэндокринные механизмы реваскуляризации миокарда. СПБ.: Наука;2012. 140с.

33. Самко АН, Меркулов ЕВ, Власов ВМ, Филатов ДН. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения. Атеросклероз и дислипидемии.2014;1:5-10.

34. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. J Am Coll Cardiol. 2010;56(23):1897-1907.

35. Jankun J, Khan OA, Mostafa HI, Sindhwani P, Skrzpczak-Jankun E. Can components of the plasminogen activation system predict the outcome of kidney transplants. Cent Eur J Immunol.2018Jun30;43(2):222-230.

36. Ferrante G, Niccoli G, Biasucci LM, LiuzzoG, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. Cardiovasc. Revasc. Med.2008;9(3):156-165.

37. Gaspardone A, Versaci F, Tomai F, Citone C, Proietti I, Gioffrè G, SkossyrevaO. C-reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents. Am. J cardiol.2006;97(9):1311-1316.

38. Jin C, Lu L, Zhu ZB, Zhang RY, Zhang Q, Du R, Shen WF. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. Coron Artery Dis.2010;21(5):273-277.

39. Katsaros KM, Speidl WS, Kastl SP, Zorn G, Huber K, Maurer G, Christ G. Plasminogen activator inhibitor-1 predicts coronary in-stent restenosis of drug-eluting stents. J Thromb. Haemost.2008;6(3):508-513.

40. Duckers HJ, Nabel EG, Serruys PW. Essentials of restenosis.For the interventional cardiologist. Totowa: NI: Humana Press Incorporated;2007. 458p.

41. Бабунашвили АМ, Иванов ВА, Дунда ДП, Кавталадзе ЗА, Карташов ДС. Лікування коронарного атеросклерозу: вплив масового застосування стентів на найближчі і віддалені результати коронарної ангіопластики. Архів внутрішньої медицини. 2011;(1):35-43.

42. Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, van Rij AM, Williams MJ. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis. Atherosclerosis.2009;207(2):603-607.

43. Koch W, Mehilli J, von Beckerath N, Böttiger C, Schömig A, Kastrati A. Angiotensin I–converting enzyme (ACE) inhibitors and restenosis after coronary artery stenting in patients with the DD genotype of the ACE gene. J Am Coll Cardiol.2003;41(11):1957-1961.

44. Latib A, Mussardo M, Ielasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, Colombo A. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. JACC: Cardiovasc Interv.2011;4(2):155-164.

45. Kojoglanian SA, Jorgensen MB, Wolde-TsadikG, Burchette RJ, Aharonian VJ. Restenosis in intervened coronaries with hyperhomocysteinemia (RICH). Am Heart J.2003;146(6):1077-1081.

46. Park CB, Park HK. Predictors of diffuse-type in-stent restenosis following drug-eluting stent implantation. Exp. Therap. Med.2013;5(5):1486-1490.

47. Benson VL, Khachigian LM, Lowe HC. DNAzymes and cardiovascular disease. Br J Pharmacol.2008Jun;154(4):741—8.

48. Петрищев НН, Власов ТД. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. СПб.: ИИЦ ВМА;2007. 296с.

49. Sandhagen B, Lind L. Whole blood viscosity and erythrocyte deformability are related to endothelium-dependent vasodilation and coronary risk in the

elderly. The prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors (PIVUS) study. Clin Hemorheol Microcirc.2012;50(4):301-311.

50. Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. Nat Rev Cardiol.2012;9(1):53-62.

51. Амосова ЕН, Дыкун ЯВ, Мишалов ВГ. Руководство по тромболитической терапии. Киев: IT-Studio;1998. 168с.

52. Bolon I, Zhon H-M, Charron Y, Wohlwend A,Vassalli JD. Plasminogen mediates the pathological effects of urokinase-type plasminogen activator overexpression. Am J of Pathology.2004;164(6):2299-2304.

53. Daum G, Grabski A, Reidy MA. Sphingosine 1-phosphate: a regulator of arterial lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol.2009Oct;29(10):1439-43.

54. Garg N, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 and restenosis. Curr. Drug Targets.2007;8(9):1003-1006.

55. Prisco D, Paniccia R. Point-of-care testing of hemostasis cardiac surgery. Thromb J.2003Maj;6(1):1.

56. Strauss BH, Osherov AB, Radhakrishnan S, John GB, Manners A, Sparkes JD, Chisholm RJ. Collagenase total occlusion – 1 (CTO-1) trial: a phase 1 dose-escalation, safety study.Circulation.2012Jan24;125(3):522-8.

57. Costa R, Morrison A, Wang J, Manithody C, Li J, Rezaie AR. Activated protein C modulates cardiac metabolism and augments autophagy in the ischemic heart. J Thromb Haemost.2012Sep;10(9):1736-44.

58. Bouwens EAM, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. J Thromb Haemost.2013Jun;11Suppl1(01):242-53.

59. Луговской ЕВ, Гриценко ПГ, Луговська НЕ, Колеснікова ІН, Комісаренко СВ. Розчинний фібрин. Молекулярна структура і кількісне визначення. Лаб. діагностика.2006;3(37):11-17.

60. Луговской 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.

61. Dempfle CE. D-dimer standartization versus Harmonization. Thromb Haemost.2006Mar;95(3):399-400.

62. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. An. Intern Med.2004;140(8):589-602.

63. Платонова ТН, Заичко НВ, Чернышенко ТМ, Горницкая ОВ, Грищук В.И. Оценка информативности и прогностической значимости традиционных скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилий. Лаб. диагностика.2010;4(54):3-10.

64. Collet JP, Lesty C, Montalescot G, Weisel JW. Dynamic changes of fibrin architecture during fibrin formation and intrinsic fibrinolysis of fibrin-rich clots. J Biol. Chem.2003;278(24):21331-21335.

65. Жук ПМ, Сархан ХА, 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.

66. Комісаренко СВ, Луговськой ЕВ, Колеснікова ІМ, Співак МЯ, Гриценко ПГ, Ганова ЛО та ін. винахідники; Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, патентовласник. Тест-система імуноферментна для кількісного визначення розчинного фібрину в плазмі крові людини. Патент України №69283. Бюл. 8, 2012 квіт. 25.

67. Комісаренко СВ, Луговськой ЕВ, Колеснікова ІМ, Співак МЯ, Гриценко ПГ, Ганова ЛО, та ін., винахідники; Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, патентовласник.Тест-система імуноферментна для кількісного визначення Д-димеру в плазмі крові людини. Патент України №69384. Бюл. 8, 2012 квіт. 25.

68. Луговской ЭВ, Гриценко ПГ, Луговская НЭ, Колесникова ИИ, Комисаренко СВ. Молекулярный состав растворимого фибрина и продуктов

расщепления фибрина. Методы их количественного определения. Гематол. и трансфузиол.2006;51(5):39-43.

69. Папаян ЛП, Князева ЕС. Д-димер в клинической практике: пособие для врачей. М.: ООО «Инсайт-полиграфик»;2002. 20с.

70. Lugovskoy EV, Kolesnikova IN, Gritsenko PG, Zolotareva EN, Gaffney P, Nieuwenhuizen W, Komisarenko SV. A neoantigenic determinant in the D-dimer fragment of fibrin. Thromb. Res.2002;107(3-4):151-156.

71. Королева ДС, Виноградова РП, Чернишенко ТМ, Платонова ТМ, Волков ГЛ. Використання екамулину-активатора протромбінуіз отрути ефи багато лускової в клінічній лабораторній діагностиці. Лаб. діагностика.2006;3(3)18-22.

72. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Горніцька 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.

73. Корольова ДС, Чернишенко ВО, Платонова ТМ. Вплив гепарину на показники тестів протромбінового та екамулінового часу. Лаб. діагностика.2002;4:22-26.

74. Marsh N, Williams V. Practical applications of snake venom toxins in haemostasis. Toxicol.2005;45(8):1171-1181.

75. Грищенко ВА, Томчук ВА, Литвиненко ОМ, Чернишенко ВО, Платонова ТМ. Діагностика порушень коагуляційних процесів при медикаментозному гепатиті та їх корекція. Лаб діагностика. 2010;3(53):20–24.

76. Сторожук ЛО, Шевчук СВ, Сторожук БГ, Заічко НВ, Луговськой ЕВ, Платонова ТМ та ін. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих на ХХН VД 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. 26с.

77. Платонова ТМ, Горніцкая 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.

78. Соколовська АС, Платонова ТМ, Гриненко ТВ, Чернишенко ТМ, Іващенко ТІ. Порівняльна характеристика методів визначення вмісту фібриногену в плазмі крові. Эксперим. та клін. фізіол. і біохімія. 2002;3:82-86.

79. Гагаркина ЛС, Горбунов ВВ, Царенок СЮ. Значение некоторых клинико-лабораторных показателей в прогнозировании рестенозов у больных с хронической коронарной недостаточностью после ангиопластики со стентированием. Забайкальский медицинский вестник.2013;1:100-106.

80. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.2005;25(7):1311-1320.

81. Платонова ТН, Горницкая ОВ. Выделение и свойства активатора протеина С из яда щитомордника обыкновенного (Agkistrodon halys halys). Биомедхимия.2003;49(5):470-478.

82. Esmon CT. Protein C anticoagulant system-anti-inflammatory effects. Semin Immunopathol.2012Jan;34(1):127-32.

83. 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):32–38.

84. Blombäck B. Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. Thromb. Res.1996;83(1):1-75.

85. He S, Wallèn H, Bark N, Blombäck M. In vitro studies using a global hemostasis assay to examine the anticoagulation effects in plasma by the direct thrombin inhibitors: dabigatran and argatroban. J of thromb. and thrombolysis.2013;35(2):131-139.

86. He S, Blombäck M, Wallén H, Jeppsson A, Grass S. Global impairments in the haemostasis systems after cardiopulmonary bypass. Thrombosis research. 2017;151:63-66.

87. 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 VД стадії. Укр. біохім. журнал.2018;90(5):61-71.

88. Луговской ЭВ, Колесникова ИН, Луговская НЭ, Литвинова ЛМ, Гриценко ПГ, Гоголинска ГК и др. Количественные определения Д-димера и растворимого фибрина в плазме крови человека при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Укр. биохим. журн.2004;76(6):136-141.

89. Луговской ЭВ, Гриценко 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.

90. Несен АО. Поліфакторний діагностично-лікувальний підхід та оцінка кардіоваскулярного ризику з урахуванням комор бідності. Укр. терапевт. журнал.2013;3:33-39.

91. Несен АО, Чирва ОВ, Валентинова ІА, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ. Коморбідні патологічні стани у хворих високого кардіоваскулярного ризику. Укр. журнал медицини, біології та спорту.2016;2:147-150.

92. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Даншан Н. от имени организаторов и участниковрегистра EuroHeartSurveyACSSnapshot (2011).Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия. Укр. мед. часопис.2011;1(81):20-24.

93. Мальчевська ТЙ. Гемостазіологічні особливості плазми у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою з поєднаною патологією. Вісник наукових досліджень.2015;3:59-62.

94. Фадєєнко ГД, Гріднєв ОЄ, Несен АО, Чернишов ВА, Грунченко ММ, Шкапо ВЛ. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик-ключові питання сучасної медицини. Укр. терапевт. журнал.2013;1:102-107.

95. Пастушина АІ. Зміни активності різних ланок плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. Український науково-медичний молодіжний журнал.2016;2(95):30-34.

96. Лишневская ВЮ, Покрова ЕВ. Особенности системы гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. Проблемы старения и долголетия.2009;1:121-125.

97. Герасимов АМ, Черкавская ОВ, Масленников МА, Кочетов АГ. Клеточные механизмы, клинические и морфологические факторы риска развития рестеноза. Вестник рентгенологии и радиологии.2011;4:58-65.

98. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Bertel O, AMIS Plus Investigators. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. Heart.2014;100(4):288-294.

99. Дзяк ГВ, Колесник ТВ, Погорецкий ЮН. Суточное мониторирование артериального давления. Днепропетровск:2008. 200 с.

100. Горбунов ВМ. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера;2015. 240 с.

101. Долгов ВВ, Свирин ИВ. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: Изд-во «Триада»;2005. 227 с.

102. Баркалов МН, Атанесян РВ, Матчин ЮГ. Эндоваскулярное лечение больных с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий. Кардиологический вестник.2020;4(15):10-21.

103. Daemen J, Morice MC, ColomboA, Macaya C, Richardt G, Fajadet J, Serruys PW. Short-and long-term health related quality-of-life and anginal status of the Arterial Revascularisation Therapies Study part II, ARTS-II; sirolimus-eluting stents for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working

Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.2010;5(8):962-967.

104. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, Pfisterer ME. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. J Am Coll Cardiol.2003;42(1):33-40.

105. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson MC et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non – ST elevation myocardial infarction from 1990 to2006. Am Heart J.2008Dec;156(6):102-34.

106. Lugovskoi EV, Kolesnikova IN, Lugovskaia NE, Gritsenko PG, Litvinova LM, Gogolinskaia GK, Komisarenko SV. Soluble fibrin and D-dimer at normal pregnancy and pregnancy with risk of miscarriage. Ukr.Biochem. Zhurn.2006;78(4):120-129.

107. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol.2007Apr;44(2):62-9.

108. Lugovskoj EV, Kolesnikova IN, Komisarenko SV. Monoclonal antibodies to study fibrin polymerization and their application for thrombus formation heart diagnostics. Biochemistry and Biotechnology for Modern Medicine.2013; 253.

109. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. BMj.2004;329(7470):821-829.

110. Payne AB, Miller CH, Hooper WC, Lally C, Austin HD. High factor VIII, von Willebrand factor, and fibrinogen levels and risk of venous thromboembolism in Blacks and Whites. Ethn Dis.2014 Spring;24(2):169-174.

111. 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.683-687.

112. Шевчук СВ, Горницька ОВ, Чернишенко ТМ, Краснобрижа ЄМ, Корольова ДС, Чернишенко ВО та ін. Комплексна діагностика тромбофілій за системного червоного вовчака. Лаб. діагностика. 2010;1:3-8.

113. Сторожук ОБ, Селезньова ІБ, Сторожук ЛО, Сторожук БГ, Довгалюк ТВ, Даниленко ЮА. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику. Вісник ВНМУ.2018;3(22):494-497.

114. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. 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 ischaemic stroke. J Neurol Neurosurg& Psych.2011;82(9):986-992.

115. Heit JA. Thrombophilia: clinical and laboratory assessment and management. Consultative Hemostasis and Thrombosis. 2013;35:205-239.

116. Korolova DY, Chernyshenko V, Platonova T, Chernyshenko T, Lugovskoy E. Detection of Prethrombin 1 in Human Blood Plasma.Intern Blood Res Reviews.2016;5(2):2321-2329.

117. Корольова ДС, Дев ВА, Куковська СШ. Визначення функціонально неактивних форм протромбіну для контролю ефективності лікування антикоагулянтами непрямої дії. Лаб. діагностика.2009;2(48):3-12.

118. Wood JP, Silveira JR, Maille NM, Haynes LM, Tracy PB. Prothrombin activation on the activated platelet surface optimizes expression of procoagulant activity. Blood.2011;117(5):1710-1718.

119. Solymoss S. Risk of venous thromboembolism with oral contraceptives. CMAJ.2011Dec13; 183(18):1278-9.

120. Leroy EH. System Biology and 4P Medicine. Past, present and Future. Rambam Maimonides Med J.2013;4:1-15

121. Cera ED. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. J Thromb Haemost. 2007;5:196-202.

122. Nwose EU, Richards RS, Jelinek HF, Kerr PG. D-dimer identifies stages in the progression of diabetes mellitus from family history of diabetes to cardiovascular complications. Pathology.2007;39(2):252-257.

123. Луговской ЭВ, Макогоненко ЕМ, Комисаренко СВ. Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина: физико-химический и иммунохимический анализ. К.: Наук. думка;2013. 158-163.

124. Weinreb GE, Mukhopadnyay K, Majumder R, Lentz BR. Cooperative roles of factor V(a) and phosphatidylserine-containing membranes as cofactors in prothrombin activation. J Biol Chem.2003Feb21;278(8):5679-84.

125. Orfeo T, Brufatto N, Nesheim ME, Xu H, Butenas S, Mann KG. The factor V activation paradox. J Biol Chem2004Maj7;279(19):19580-91.

126. Muramatsu T, Onuma Y, Zhang YJ, Bourantas CV, Kharlamov A, Diletti R, Ozaki Y. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention: the stent of the future. Rev. Esp. Cardiol. (English Edition).2013;66(6):483-496.

127. Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cruz A, García J, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, Hernandez R. Treatment of patients with in-stent restenosis. EuroIntervention.2009;5:70-78.

128. Aminian A, Kabir T, Eeckhout E. Treatment of drug-eluting stent restenosis: an emerging challenge. Catheter. Cardiovasc. Interv.2009;74(1):108-116.

129. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endersen K, Smith P, Aakhus Set al.Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 jears or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectorals (After Eigty study): an open – label randomized controlled trial. Lancet.2016Mar12;387(10023):1057-65.

130. Иоселиани ДГ, Янушевская ТИ, Галактионова АС, Роган СВ, Попов РЮ. Успешное поэтапное стентирование сосудов разных бассейнов сердечно-сосудистой системы у пациентки с мультифокальным атеросклерозом и высоким риском коронарного шунтирования (клинический пример). Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.2013;33:48-55.

131. Versaci F, Reimers B, Del Giudice C, Schofer J, Giacomin A, Saccà S, Simonetti G. Simultaneous hybrid revascularization by carotid stenting and coronary artery bypass grafting: the SHARP study. JAm Coll Cardiol. 2009;2(5):393-401.

132. Рацкевич ДГ, Дик СК, Шугалей НА. Разработка алгоритма дифференциальной диагностики нарушений гемостаза, основанного на данных тромбоэластометрии. Доклады Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники.2018;3(113):59-66.

133. Adamzik M, Chapman MP. ROTEM Delta Whole Blood Haemostasis System Thromboelastometry. Munich: TEM Innovations GmbH.2017;164p.

134. Федотова ЛА. Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии. Кровообіг та гемостаз.2014;1-2:110-114.

135. Шабалин АВ, Сентякова ТН, Ходыкина ЕН. Показатели сосудисто-клеточного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза при артериальной гипертензии у пациентов разного возраста. Успехи геронтологии.2008;21(1):116-121.

136. Нетяженко НВ. Дослідження плазмової системи гемостазу в жінок із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST. Кардиология от науки к практике.2015;3:5-12.

137. Ляхоцька АВ. Порівняльна характеристика змін тромбоцитарного гемостазу хворих на стабільні форми ішемічної хвороби серця в залежності від індивідуальної чутливості до антитромбоцитарного лікування. ScienceRise. Medical Science.2017;11(19):31-36.

138. Нетяженко ВЗ, Пленова ОМ, Кірпач АІ, Потаскалова ВС, Ляхоцька АВ. Мікроальбумінурія як фактор ризику у хворих на гіпертонічну хворобу та її асоціація зі змінами гемостазу. Сімейна медицина.2013;72-76.

139. Барна ОМ. Стан системи гемостазу в жінок з ішемічною хворобою серця. Український терапевтичний журнал.2006;1:48-51.

140. Луговской ЭВ, Колесникова ИН, Платонова ТН, Луговская НЭ, Литвинова ЛМ, Костюченко ЕП, Комисаренко СВ. Одновременное

количественное определение растворимого фибрина и D-димера в плазме крови для оценки угрозы тромбообразования. Клин.медицина.2013;91(11):38-45.

141. Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics.2010;2(4):433-459.

142. Холін Ю.В., Пушкарьова Я.М., Пантелеймонов А.В., Некос А.Н Хемометричні методи в розв'язані задач якісного хімічного аналізу та класифікації фізико-хімічних даних. Харків.ХНУ ім. В.Н. Каразіна.2016;184с.

143. Ishikawa K, Aoyama Y, Hirayama H. What's Trending. Management of drug-eluting stent restenosis. J Invasive Cardiol.2012;24(4):178-182.

144. Steinberg DH, Gaglia Jr MA, Slottow TL. P, Roy P, Bonello L, De Labriolle A, Suddath WO. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. Am J Cardiol.2009;103(4):491-495.

145. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, Rutjes AW, Di Nisio M, Siletta MG, Cremer J. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. Bmj.2014; 348:g3859.

146. Кроновер РМ. Фракталы и хаос: в динамических системах. Основы теории. Постмаркет.2000;352с.

147. Byrne RA, Eberle S, Kastrati A, Dibra A, Ndrepepa G, Iijima R, Schömig A. Distribution of angiographic measures of restenosis post drug-eluting stent implantation. Heart.2009;95(19):1572-1578.

148. Caixeta AM, Brito Jr FS, Costa MA, Serrano Jr CV, Petriz JL, Da Luz PL. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. Catheter. Cardiovasc. Intervent. 2007;69(4):500-507.

149. Endo A, Yoshida Y, Kageshima K, Sato H, Suga T, Nasu H, Tanabe K. Contributors to newly developed coronary artery disease in patients with a previous history of percutaneous coronary intervention beyond the early phase of restenosis. Intern. Med.2014;53(8):819-828.

150. Garcia S, Murray ST, Moritz TE, Pierpont G, Goldman S, Larsen GC, McFalls, EO. Culprit coronary lesions requiring percutaneous coronary intervention after vascular surgery often arise from in-stent restenosis of bare metal stents. An Vasc. Surg.2010;24(5):596-601.

151. Satoh D, Inami N, Shimazu T, Kajiura T, Yamada K, Iwasaka T, Nomura S. Soluble TRAIL prevents RANTES-dependent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. J Thromb. Thrombolysis.2010;29(4):471-476.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сторожук Н. В. Деякі показники гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Е. В. Луговськой, Б. Г. Сторожук, Т. М. Платонова, І. М. Колесникова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3 (22). – С. 446-449.

2. Сторожук Н. В. Комплексна характеристика причин рестенозу у хворих з коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук, О. Ф. Білонько, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 1 (146). – С. 128-130.

3. Сторожук Н. В. Показники коагуляційної та фібринолітичної активності у хворих з ІХС після перкутанної коронарної ангіопластики (частина І) / Н. В. Сторожук, Є. М. Макогоненко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговськой, Л. О. Сторожук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 2 (147). – С. 190-193.

4. Сторожук Н. В. Ранні маркери тромбінемії у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Чернишенко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговськой, Л. О. Сторожук, О. П. Костюченко, Т. М. Платонова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 626-629.

5. Сторожук Н. В. Вплив деяких коморбідних та поліморбідних станів на показники гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговськой, Л. О. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – №1 (23). – С. 134-137.

6. Сторожук Н. В. Частота і характер ускладнень та показники гемостазу у хворих з ІХС, яким виконувалась перкутанна коронарна ангіопластика (за результатами 18-місячного клінічного спостереження) / Н. В. Сторожук, Т. В. Довгалюк, Б. Г. Сторожук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 248-250.

7. Storozhuk N. V. Add-on grade-ranking scale for assessing thrombotic risk in patients with ischemic heart disease and percutaneous coronary angioplasty / N. V. Storozhuk, A. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2019. – 72, 9 cz. II. – P. 1727-1731.

8. Сторожук Н. В. Оцінка коагуляційного балансу плазми крові у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за допомогою загального гемостатичного потенціалу / Н. В. Сторожук, В. П. Іванов, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 397-400.

9. 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

10. Сторожук Н. В. Метааналіз частоти та причин виникнення рестенозу у хворих з перкутанною ангіопластикою коронарних судин / Н. В. Сторожук // 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. 258-259.

11. Сторожук Н. В. Залежність частоти рестенозу і ретромбозу від типу стента у хворих з ішемічною хворобою серця після перкутанної ангіопластики коронарних артерій / Н. В. Сторожук, Я. Й. Тросцінська // Збірник тез наукових робіт учасників XV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18–20 квітня 2018 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2018. – С. 363.

12. Сторожук Н. В. Показники про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих з ІХС та коронароангіопластикою / Н. В. Сторожук // Матеріали XXIII Міжнародного конгресу студентів та молодих вчених (15–17 квітня 2019 р., м. Тернопіль). – Тернопіль ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», 2019. – С. 22.

13. Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та ангіопластикою коронарних судин, у яких мали місце рестеноз/тромбоз стента (результати 18-місячного спостереження) / Н. В. Сторожук // Збірник тез наукових робіт учасників XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (18–19 квітня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 521.

14. Сторожук Н. В. Індекс коагуляції, як інтегральний показник згортаючого та фібринолітичного потенціалів у хворих з ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. 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. 49.

15. Сторожук Н. В. Характеристика про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Б. Г. Сторожук // 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. 7.

16. Сторожук Н. В. Показники гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою / Н. В. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. М. Колеснікова, Р. В. Гоцуляк, Е. В. Луговськой // 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. – С. 57.

17. Сторожук Н. В. Алгоритм діагностики загрози розвитку рестенозу/тромбозу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластикою за показниками гемостазу / Н. В. Сторожук, Б. Г. 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. 207-210.

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;
- XV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18–20 квітня 2018 р., м. Вінниця) – публікація;
- XXIII Міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (15–17 квітня 2019 р., м. Тернопіль) – публікація;

- XVI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2019» (18–19 квітня 2019 р., м. Вінниця) – публікація та усна доповідь;
- науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (23 травня 2019 р., м. Харків) – публікація та усна доповідь;
- 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 (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» 05 2019 р.

Акт впровадження

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

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 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 та ризиком виникнення пізнього рестенозу/ тромбозу стенту у хворих ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій. Вивчення вказаних біохімічних показників плазми крові та побудова алгоритму і бально-рангової шкали прогнозування дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.
3. **Актуальність дослідження:** Впровадження нових ендоваскулярних технологій за останні десятиліття в практику лікування ішемічної хвороби серця, набуло досить інтенсивного розвитку та стало буденним, що значно розширило можливості, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих. Разом з тим, впровадження в практику сучасних нанотехнологій для виготовлення стентів, нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стенту. Так, за даними літературних джерел, частота приведених ускладнень коливається від одного до вісьми відсотків тільки впродовж першого року спостереження. При цьому, необхідно зазначити, що навіть стовідсоткове виконання протоколу, з метою профілактики рестенозу та тромбозу, не завжди є ефективним, більш того, виникають значні труднощі у прогнозуванні цього ускладнення у кожному конкретному випадку, що без сумніву потребує подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.
4. **Установа розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. з співавт. «Деякі показники гемостазу у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою». Вісник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. 2018;3(22):446-49.
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 з коронарною ангіопластикою до рестенозу/тромбозу стенту, 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**

Б2

«Затверджую»
Головний лікар КНП «ВРЦСП»
к.мед.н. В.Ю.Гладких
«4» 06 2019 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, в практичну роботу НДІ КНП «ВРЦСП».

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 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 та ризиком виникнення пізнього рестенозу/ тромбозу стенту у хворих ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій. Вивчення вказаних біохімічних показників плазми крові та побудова алгоритму і бально-рангової шкали прогнозування дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.
3. **Актуальність дослідження:** Впровадження нових ендоваскулярних технологій за останні десятиліття в практику лікування ішемічної хвороби серця, набуло досить інтенсивного розвитку та стало буденним, що значно розширило можливості, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих. Разом з тим, впровадження в практику сучасних нанотехнологій для виготовлення стентів, нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стенту. Так, за даними літературних джерел, частота приведених ускладнень коливається від одного до вісьми відсотків тільки впродовж першого року спостереження. При цьому, необхідно зазначити, що навіть стовідсоткове виконання протоколу, з метою профілактики рестенозу та тромбозу, не завжди є ефективним, більш того, виникають значні труднощі у прогнозуванні цього ускладнення у кожному конкретному випадку, що без сумніву потребує подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.
4. **Установа розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. з співавт. «Деякі показники гемостазу у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою». Вісник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. 2018;3(22):446-49.
6. **Установа, що проводить впровадження:** КНП «ВРЦСП».
7. **Термін впровадження:** січень-червень 2019 р.
8. **Форма впровадження:** В практичну роботу кардіологічного відділення №1 при виконанні коронарної ангіопластики.
9. **Соціально-економічний ефект:** Виявлення схильності хворих з коронарною ангіопластикою до рестенозу/тромбозу стенту, надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:
Зав. кардіологічним відділенням №1 **В.П. Щербак**

Б3

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., проф. О.В.Власенко
«12» 12 2019 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу кафедри внутрішньої медицини №3.

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 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 та ризиком виникнення пізнього рестенозу/ тромбозу стенту у хворих ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій. Вивчення вказаних біохімічних показників плазми крові та побудова алгоритму і бально-рангової шкали прогнозування дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.
3. **Актуальність дослідження:** Впровадження нових ендоваскулярних технологій за останні десятиліття в практику лікування ішемічної хвороби серця, набуло досить інтенсивного розвитку та стало буденним, що значно розширило можливості, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих. Разом з тим, впровадження в практику сучасних нанотехнологій для виготовлення стентів, нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стенту. Так, за даними літературних джерел, частота приведених ускладнень коливається від одного до вісьми відсотків тільки впродовж першого року спостереження. При цьому, необхідно зазначити, що навіть стовідсоткове виконання протоколу, з метою профілактики рестенозу та тромбозу, не завжди є ефективним, більш того, виникають значні труднощі у прогнозуванні цього ускладнення у кожному конкретному випадку, що без сумніву потребує подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.
4. **Установа розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. з співавт. «Деякі показники гемостазу у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою». Вісник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. 2018;3(22):446-49.
6. **Установа, що проводить впровадження:** каф. внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
7. **Термін впровадження:** січень-червень 2019 р.
8. **Форма впровадження:** В навчальний процес та лекційний курс при викладанні розділу «інвазивна кардіологія».
9. **Соціально-економічний ефект:** Виявлення схильності хворих з коронарною ангіопластикою до рестенозу/тромбозу стенту, надає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення, що має значний соціальний та економічний ефект.

Відповідальний за впровадження:
Зав. каф. внутрішньої медицини №3 д.мед.н., проф. **В.П.Іванов**

Б4

«Затверджую»
Директор НДІ реабілітації осіб з інвалідністю
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., проф. В.ІШевчук
«16» січня 2021 р.

Акт впровадження

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

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 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 та ризиком виникнення пізнього рестенозу/ тромбозу стенту у хворих ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій. Вивчення вказаних біохімічних показників плазми крові та побудова алгоритму і бально-рангової шкали прогнозування дає змогу своєчасної профілактики даного ускладнення.
3. **Актуальність дослідження:** Впровадження нових ендоваскулярних технологій за останні десятиліття в практику лікування ішемічної хвороби серця, набуло досить інтенсивного розвитку та стало буденним, що значно розширило можливості, як планової так і невідкладної допомоги цій категорії хворих. Разом з тим, впровадження в практику сучасних нанотехнологій для виготовлення стентів, нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стенту. Так, за даними літературних джерел, частота приведених ускладнень коливається від одного до вісьми відсотків тільки впродовж першого року спостереження. При цьому, необхідно зазначити, що навіть стовідсоткове виконання протоколу, з метою профілактики рестенозу та тромбозу, не завжди є ефективним, більш того, виникають значні труднощі у прогнозуванні цього ускладнення у кожному конкретному випадку, що без сумніву потребує подальшого удосконалення методів профілактики та прогнозування високого тромботичного ризику у даної категорії хворих.
4. **Установа розробник:** кафедра внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. з співавт. «Деякі показники гемостазу у хворих з ІХС та коронарною ангіопластикою». Вісник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. 2018;3(22):446-49.
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 з коронарною ангіопластикою до рестенозу/тромбозу стенту, 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**

Б5

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи Вінницького
Національного медичного університету
ім. М.І. Пирогова
д.м.н., проф. О.В.Власенко
«07» грудня 2021 р.

Акт впровадження

результатів, отриманих в дисертаційній роботі, у наукову та практичну роботу кафедри.

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
2. **Пропозиція для впровадження:** Визначення коагуляційного балансу плазми крові у пацієнтів з ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій для визначення ризику виникнення пізнього рестенозу/тромбозу стента 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 клінічні дослідження впровадження в практику сучасних ендоваскулярних технологій, застосування передових нанотехнологій для виготовлення стентів, а також нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стента навіть при стовідсотковому виконанні протоколу. Порушення в системі гемостазу у хворих з ІХС 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 ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій.
4. **Установа розробник:** НДІ реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. 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, № a2018 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:** кафедра внутрішньої медицини №3. Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
7. **Термін впровадження:** січень-червень 2021 р.
8. **Форма впровадження:** В науково-практичну 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:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3,
д.мн., проф. **В.П. Іванов**

Б6

«Затверджую»
Директор Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна
Національної академії наук України
Академік НАН та НАМН України, проф.
С.В. Комісаренко _____
«16» 03 2021 р.

Акт впровадження

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

Назва роботи: «Фактори системи гемостазу, як можливі предиктори рестенозу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій»

1. **Автор:** Сторожук Надія Василівна, пошукач кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
2. **Пропозиція для впровадження:** Визначення коагуляційного балансу плазми крові у пацієнтів з ІХС та перенесеною перкутанною ангіопластикою коронарних артерій для визначення ризику виникнення пізнього рестенозу/тромбозу стента 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 клінічні дослідження впровадження в практику сучасних ендоваскулярних технологій, застосування передових нанотехнологій для виготовлення стентів, а також нових антиагрегантних та антикоагулянтних лікарських засобів, у повній мірі не вирішує проблему таких ускладнень перкутанної коронарної ангіопластики, як рестеноз/тромбоз у середині стента навіть при стовідсотковому виконанні протоколу. Порушення в системі гемостазу у хворих з ІХС 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 ІХС та перкутанною ангіопластикою коронарних артерій.
4. **Установа розробник:** НДІ реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Джерела інформації:** Сторожук Н.В. 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., Луговськой Е.В. Україна, № a2018 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 науково-практичну 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**