

**ПОКАЗНИКИ КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ІХС ПІСЛЯ ПЕРКУТАННОЇ КОРОНАРНОЇ АНГІОПЛАСТИКИ (ЧАСТИНА I)**

<sup>1</sup>Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

<sup>3</sup>Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (м. Київ)

reab@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Патогенетичні паралелі між нейрогуморальними, метаболічними і структурно-функціональними порушеннями та характером перебігу різних серцево-судинних захворювань і коморбідних станів, оптимізація фармакологічної корекції», державний реєстраційний номер 0114U007197.

**Вступ.** Відомо, що одним із частих ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) та перкутанною коронарною ангіопластиком (ПКА) є рестеноз/тромбоз місця стентування [1]. Одним із патогенетичних факторів цього процесу може бути активація внутрішньосудинного тромбогенезу [2]. Тому виявлення ранніх та доступних біохімічних маркерів діагностики даного ускладнення має за мету своєчасну корекцію порушень гемостазу.

До одних із інформативних біохімічних маркерів гемостазу можна віднести загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) плазми крові (overall haemostasis potential), який дає можливість визначити 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 тромбoplastину і тканинного активатора плазміногену (t-PA). При цьому площа під кривою поглинання варіює в залежності від концентрацій прокоагулянтних, антикоагулянтних та фібринолітичних складових плазми крові і надає інформацію про баланс між зсіданням крові та фібринолізом [3,4].

**Мета дослідження.** Вивчити показники коагуляційної та фібринолітичної активності плазми крові у хворих з ІХС та ПКА та визначити можливі маркери внутрішньосудинного тромбогенезу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Після попередньо отриманої інформованої згоди було обстежено 91 хворого (77 чоловіків та 14 жінок) з ІХС та ПКА, у 32 з яких спостерігався пізній рестеноз/тромбоз стенту після 6 місяців з моменту стентування. Серед хворих без оклюзії стенту в анамнезі (59 чоловік) у 20 пацієнтів виявлена стенокардія II-III ф. кл.

Гемостатичний потенціал плазми крові визначали спектрофотометричним методом на мікрорідері Multiscan (Фінляндія) шляхом реєстрації поглинання світла при 405 нм фібриновим згустком, який утворювався в кюветі при додаванні 0,05 М HEPES буфера рН 7,4, що містив 0,15 мМ NaCl, 10 мкл плазми крові та t-PA (фірми Boehringer Ingelheim, ФРН) до концентрації 75 іУ/мл і АЧТЧ-реагент (100 мкл). Процес згортання плазми ініціювали додаванням 100 мкл 25 мМ CaCl<sub>2</sub>. Кінцевий об'єм реакційної суміші становив 300 мкл.

Загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) характеризувався величиною площі під кривою мутності згустку від моменту ініціації згортання плазми до моменту повного руйнування згустку у присутності t-PA; згортаючий потенціал (ЗП) – площа під кривою утворення згустку від моменту повного руйнування згустку у відсутності t-PA; фібринолітичний потенціал (ФП) – різниця між величинами ЗП і ЗГП (рис.). Усі параметри виражені в одиницях оптичної густини помноженої на час в секундах [5,6].

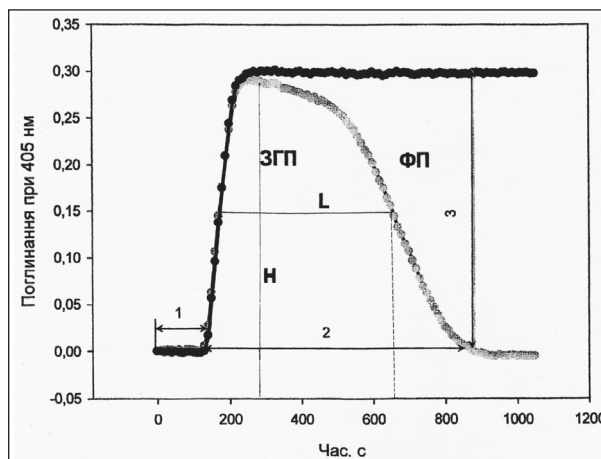
Статистична обробка проведена з використанням методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Кількісний аналіз отриманих кривих ЗГП, ФП та їх складових (табл.) свідчить, що у всіх хворих загальної групи спостерігається достовірне ( $p < 0,01$ ) відносно контролю зростання ЗГП, яке призводить до паралельного достовірного збільшення ФП ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається подовження часу формування фібринових фібрил за даними лаг-періоду ( $p < 0,01$ ) та часу напівруйнування згустку (L) ( $p < 0,001$ ) при тенденції до зростання максимальної мутності згустку плазми (H) (за величиною поглинання світла). Порівняння отриманих результатів у жінок та чоловіків вказує на чіткі гендерні відмінності показників як ЗГП, так і деяких його складових. Так, ЗГП у жінок достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував такий у чоловіків, що супроводжувалось достовірним скороченням t-лаг періоду ( $p < 0,01$ ) та подовженням часу напівруйнування згустку ( $p < 0,02$ ). Параметри ФП у жінок мали також тенденцію до зростання ( $p < 0,05$ ). Особливий інтерес щодо змін гемостазу викликають хворі з рестенозом в анамнезі, які є, згідно даних літератури, групою тромботичного ризику [7,8]. Як і у загальній групі хворих, у цих пацієнтів спостерігається достовірне ( $p < 0,01$ ) зростання ЗП відносно контролю, подовження часу напівруйнування згустку ( $p < 0,001$ ) та лаг-періоду його формування з тенденцією до зниження ФП ( $p > 0,1$ ). В окрему групу були винесені пацієнти без оклюзії стенту в анамнезі, яку, в свою чергу, розділили на хворих зі стенокардією та без стенокардії.

Оцінка показників отриманих кривих у групі хворих без оклюзії стенту виявила незначні відмінності від загальної групи, які полягали у дещо більшому паралельному зростанні ФП у відповідь на підвищення ЗГП, а також у тенденції до подовження лаг-періоду. Роздільна ж оцінка параметрів гемостазу у групах зі стенокардією та без засвідчила достовірне скорочення лаг-періоду у пацієнтів зі стенокардією ( $p < 0,05$ ), тенденцію до зменшення ЗГП та ФП, в той час як у хворих без стенокардії лаг-період достовірно зростав ( $p < 0,05$ ), а ЗГП та ФП мали таку тенденцію.

Визначення кореляційних зв'язків основних складових ЗГП та ФП у різних групах хворих засвідчило, що вони мають однаправлений позитивний характер від помірного до сильного ( $r=0,56\pm 0,83$ ). При цьому найбільш сильні кореляційні залежності між цими параметрами відмічались у хворих зі стенокардією, а найбільш слабкі – у хворих з рестенозом в анамнезі. Взаємозв'язок між ЗГП та лаг-періодом згортання плазми характеризувався в основному слабкою та помірною негативною кореляцією ( $r=-0,21\pm 0,32$ ) за виключенням її відсутності у хворих зі стенокардією, тоді як у пацієнтів без стенокардії вона була найбільш помітною ( $r=-0,32$ ). Необхідно також відмітити, що у даному випадку стать впливала на залежність між ЗГП та лаг-періодом. Так, у жінок такої залежності не виявлено, а у чоловіків вона помірна негативна ( $r=-0,31$ ).

Що стосується взаємозв'язків ЗГП з показником Н, то у всіх групах між цими складовими згортаючого потенціалу відмічаються прямі помірні та високі залежності ( $r=0,51\pm 0,87$ ), що відображає єдиний процес утворення полімерного фібрину з початком його руйнування.



**Рис.** Криві зсідання плазми крові, ініційовані АЧТЧ-реагентом у відсутності (чорна крива) та у присутності (сіра крива) t-РА.

**Примітки:** 1 – лаг-період згортання плазми в с.; 2 – площа під кривою загального гемостатичного потенціалу (ЗГП); 3 – площа під кривою фібринолітичного потенціалу (ФП); ЗП – згортаючий потенціал (ЗП=ЗГП+ФП); Н – максимальна мутність згустку; L – час напівруйнування згустку.

Таблиця.

**Параметри запального гемостатичного та фібринолітичного потенціалу у хворих з ІХС та коронарною ангіопластиком**

№ з/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу				
			t с.	Н о.о.	α с.	ЗГП о.о./с.	ФП о.о./с.
1	Контроль	10	130,0±12,7	0,325±0,02	840,0±29,7	209,8±21,1	72,5±4,33
2	Загальна група	91	177,9±4,62**	0,361±0,012	1106,3±26,3***	311,6±24,2**	95,7±7,8*
	а) жінки	14	167,9±5,49**	0,393±0,025**	1262,1±67,4***	412,9±51,9***	113,7±15,7**
	б) чоловіки	77	189,5±5,02**	0,355±0,013	1078,7±29,3***	293,6±17,4**	92,5±8,6*
3	Хворі з рестенозом	32	169,7±10,2**	0,363±0,014	1107,6±35,1***	305,0±31,4**	87,6±9,7
4	Хворі без оклюзії	59	182,5±4,9**	0,360±0,016	1105,7±31,7***	314,7±92,3**	100,1±9,5**
	а) зі стенокардією	20	173,0±5,4**	0,317±0,035	1065,5±60,3***	298,4±40,0*	86,9±13,3
	б) без стенокардії	39	187,4±5,1**	0,381±0,019	1125,8±36,5***	322,9±23,1**	106,8±13,6*
5	P	-	$P_{2a-26} < 0,01$ $P_{4-4a} < 0,05$ $P_{4a-46} < 0,05$	$P_{4a-46} < 0,02$	$P_{2-2a} < 0,05$ $P_{2a-26} < 0,02$ $P_{2a-26} < 0,05$ $P_{2a-3} < 0,05$ $P_{2a-4} < 0,05$ $P_{2a-46} < 0,05$	$P_{2a-26} < 0,05$	-

**Примітки:** t – лаг період; Н – максимальна мутність згустку; α – час напівруйнування згустку; ЗГП – загальний гемостатичний потенціал; ФП – фібринолітичний потенціал. Достовірність з контролем: \* – при P < 0,05; \*\* – при P < 0,01; \*\*\* – при P < 0,001.

Таким чином, факт достовірного зростання показників ЗГП та ФП може свідчити про порушення балансу між процесами зсідання крові та фібринолізу у даної категорії хворих. Зростання максимальної мутності згустку (Н) плазми, яке має тенденцію у всіх хворих, а у жінок є достовірним. Може вказувати на залежність цього показника від концентрації фібриногену і діаметру фібрил полімерного фібрину [3,9]. Отримані дані також можуть свідчити, що у жінок активність складових системи гемостазу більша, ніж у чоловіків. Потенційна можливість згортаючої системи має тенденцію до зростання у групі хворих з рестенозом в анамнезі та при наявності стенокардії за рахунок зниження величини ФП, тоді як у жінок відбувається синхронне зростання цих параметрів.

Останнє дає можливість припустити, що у жінок система фібринолізу є більш мобільною.

### Висновки

- У всіх хворих з ІХС та ПКА відмічаються порушення у ланках системи згортання та фібринолізу.
- Наявність рестенозу в анамнезі та симптомів стенокардії суттєво впливає на основні складові ЗГП.
- Існують гендерні відмінності реакції згортаючої та фібринолітичної ланок гемостазу у досліджуваній категорії хворих.
- Показники ЗГП та ФП можуть використовуватись як ранні маркери можливого тромбоутворення.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення показників ЗГП та ФП у даної категорії хворих перспективне в плані покращення діагностики розвитку тромбофілій.

## Література

1. Furkalo SN. Koronarnoye stentirovaniye u bol'nykh stabil'nymi formami IBS. Dannyye dokazatel'noy meditsiny i sobstvennyye rezul'taty. Kardiologiya: ot nauki k praktike. 2012;2:96-106. [in Russian].
2. Solymos S. Risk factors thromboembolism: pathophysiology and detection. CMAI. 2003;8:991-4.
3. Rublenko AM, Urvant LP, Makohonenko YeM, Platonova TM, Tsap PYu, Chernyshenko TM, ta in. Vplyv aktyvatora proteyinu S na zahal'nyy hemostatychnyy potentsial plazmy krovi za endoprotezuvannya tazostehnovoho suhloba. Ukrayins'kyi biokhimichnyy zhurnal. 2011;83(5):32-9. [in Ukrainian].
4. He S, Wallen H, Bark N, Blomback M. In vitro studies using a global haemostasis assay to examine the anticoagulation effects in plasma by the direct thrombin inhibitors: dabigatran and argatroban. S. of thrombosis and thrombolysis. 2013;35(2):131-9.
5. PyrogoVA LV, Chernyshenko TM, Kolesnikova IM, Platonova TN, Bereznitsky GK, Makogonenko YM, et al. Level of overall haemostasis potential in donor and patient plasma in pathology. Ukr Biochem J. 2016;88(2):56-75.
6. He S, Blomback M, Wallen H, Jeppson A, Crass S. Global impairments in the haemostasis systems after cardiopulmonary bypass. Thrombosis research. 2017;151:66-76.
7. Stergipoulos 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):312-9.
8. Buhayenko VV, Chubko NYu. Perebih ishemichnoyi khvoroby sertsya pislya stentuvannya vintsevyykh arteriy. Ukr kardiologicheskyy zhurnal (dodatok 4). 2014;111. [in Ukrainian].
9. Lugovskoy EV, Kolesnikova MN, Lugovskaya NE, Litvinova LM, Gritsenko AG, Gogolinskaya GK, i dr. Kolichestvennoye opredeleniye D-dimera i rastvorimogo fibrina v plazme krovi cheloveka pri ishemicheskoy bolezni serdtsa i gipertonicheskoy bolezni. Ukr biokhim zhurn. 2004;76(6):136-41. [in Russian].

### ПОКАЗНИКИ КОАГУЛЯЦІЙНОЇ ТА ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ З ІХС ПІСЛЯ ПЕРКУТАННОЇ КОРОНАРНОЇ АНГІОПЛАСТИКИ (ЧАСТИНА I)

Сторожук Н. В., Макогоненко Є. М., Сторожук Б. Г., Луговської Е. В., Сторожук Л. О.

**Резюме.** Рестеноз місця стентування при коронарній ангіопластичній є одним із серйозних ускладнень даної процедури. В патогенезу рестенозу поряд з еластичним ремоделюванням та гіперплазією інтими присутній і процес внутрішньосудинного тромбоутворення. Тому рання діагностика схильності до тромбогенезу у даної категорії хворих може забезпечити своєчасну корекцію порушень в системі гемостазу.

У 91 хворого з ІХС та коронарною ангіопластикою, із яких у 32 спостерігався рестеноз в анамнезі, визначали загальний гемостатичний потенціал (ЗГП) (overall haemostasis potential) з його складовими та фібринолітичний потенціал (ФП) для вивчення балансу між ланками зсідання крові та фібринолізу. Метою дослідження було визначення можливих маркерів внутрішньосудинного тромбозу.

Результати дослідження засвідчили достовірне зростання загального гемостатичного потенціалу та фібринолітичного у даної категорії хворих. У жінок активність складових системи гемостазу була більшою, ніж у чоловіків. У хворих з рестенозом в анамнезі та при наявності стенокардії зафіксовано зниження величини фібринолітичного потенціалу. Показники ЗГП та ФП чуттєво реагують на зміни у системі гемостазу і можуть використовуватись як маркери можливого тромбоутворення.

**Ключові слова:** рестеноз, загальний гемостатичний потенціал, фібринолітичний потенціал, тромбогенез.

### ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИБС ПОСЛЕ ПЕРКУТАННОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ (ЧАСТЬ I)

Сторожук Н. В., Макогоненко Е. М., Сторожук Б. Г., Луговской Э. В., Сторожук Л. А.

**Резюме.** Рестеноз места стентирования при коронарной ангиопластике является одним из серьезных осложнений данной процедуры. У патогенеза рестеноза наряду с эластичным ремоделированием и гиперплазией интимы присутствует и процесс внутрисосудистого тромбообразования. Поэтому ранняя диагностика склонности к тромбогенезу у данной категории больных может обеспечить своевременную коррекцию нарушений в системе гемостаза.

У 91 больного с ИБС и коронарной ангиопластикой, из которых у 32 наблюдался рестеноз в анамнезе, определяли общий гемостатический потенциал (ОГП) (overall haemostasis potential) с его составляющими и фибринолитический потенциал (ФП) для изучения баланса между звеньями свертывания крови и фибринолиза. Целью исследования было определение возможных маркеров внутрисосудистого тромбоза.

Результаты исследования показали достоверное увеличение общего гемостатического потенциала и фибринолитического у данной категории больных. У женщин активность составляющих системы гемостаза была больше, чем у мужчин. У больных с рестенозом в анамнезе и при наличии стенокардии зафиксировано снижение величины фибринолитического потенциала. Показатели ОГП и ФП чувствительно реагируют на изменения в системе гемостаза и могут использоваться как маркеры возможного тромбообразования.

**Ключевые слова:** рестеноз, общий гемостатический потенциал, фибринолитический потенциал, тромбогенез.

### COAGULATION AND FIBRINOLYTIC ACTIVITY INDICES IN PATIENTS WITH IHD AFTER PERCUTANEOUS CORONARY ANGIOPLASTY (PART I)

Storozhuk N. V., Makohonenko Ye. M., Storozhuk B. G., Lugovskoi E. V., Storozhuk L. O.

**Abstract.** It is well known that restenosis/thrombosis in stent placement site is one of the commonest complications in patients with ischemic heart disease (IHD) and percutaneous coronary angioplasty (PCA), and activation of intravascular thrombogenesis can be one of pathogenetic factors of this process. Hence, determination of early and reliable biochemical markers in diagnosis of that complication is aimed at timely correction of hemostasis disturbances.

Blood plasma overall hemostatic potential (OHP) is considered to be one of the informative biochemical markers of hemostasis. It is helpful in determining the balance between links of blood coagulation and fibrinolysis and is based on the study of light absorption– time curve, being an index of formation and destruction of blood clot in the presence of thromboplastin and plasminogen tissue activator (t-PA).

The aim of research work was to study coagulation and fibrinolytic activity indices in patients with IHD and PCA, and to determine probable markers of intravascular thrombogenesis.

91 patients (77 males and 14 females) with IHD and PCA were studied, 32 had late restenosis/thrombosis development after 6 months of stenting. Among those with no history of stent occlusion (59 individuals), 20 patients had FC II-III angina pectoris.

Blood plasma hemostatic potential was determined by spectrophotometry, registering light absorption at 405 nm by fibrin clot, using microreader Multiscan (Finland).

Statistical analysis was performed using variation methods and correlation analysis.

Quantitative analysis of the curves of OHP and fibrinolytic potential (FP) as well as their components, obtained during the study, demonstrated all the patients of general group to have significant ( $p < 0.01$ ) OHP increase compared to control, leading to simultaneous significant FP increase ( $p < 0.05$ ). Comparison of the results obtained between males and females demonstrated distinct gender differences in both OHP indices and some of its components (decreased t-lag period ( $p < 0.01$ ) and increased time of clot sub-destruction ( $p < 0.02$ )). Patients with restenosis had significant ( $p < 0.01$ ) increase of OP compared to control, increased time of clot sub-destruction ( $p < 0.001$ ) and lag-period of its formation with tendency to FP decrease ( $p > 0.1$ ).

Determination of correlation relationships between the main components of OHP and FP in patient groups showed their one-direction positive character from moderate to strong ( $r = 0.56 \div 0.83$ ). The strongest correlations between the parameters were observed in patients with angina, while the weakest ones – in those with history of restenosis.

Significant increase in OHP and FP indices can be indicative of disturbed balance between the processes of blood coagulation and fibrinolysis in that category of patients. The data received indicate also that activity of hemostasis components is higher in females than in males, and coagulation system potential tends to increase in the group of patients with history of restenosis and in those with angina because of decreased FP value.

**Key words:** restenosis, general haemostatic potential, fibrinolytic potential, thrombogenesis.

*Рецензент – проф. Ляховський В. І.*

*Стаття надійшла 24.09.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-193-196

УДК 616.36–003.826:616.441-008.63

*Фейса С. В., Чопей І. В., Сіксаї Л. Т., Товт-Коршинська М. І.*

### ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Ужгородський національний університет (м. Ужгород)

snizhana.feysa@uzhnu.edu.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні та психосоматичні аспекти поєднаної терапевтичної патології, оптимізація лікувальних підходів» та кафедри терапії та сімейної медицини «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань» (№ державної реєстрації 0115U003904).

**Вступ.** Епідемія ожиріння в світі нерозривно пов'язана із зростанням поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та її ускладнень [1]. НАЖХП, яку називають «печінковим дебютом метаболічного синдрому», є причиною ураження печінки в більше 1 мільярд осіб на Землі [2] та асоціюється із інсулінорезистентністю, надмірною масою тіла, порушенням вуглеводного обміну, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією і метаболічним синдромом [1], що зумовлює актуальність дослідження цього захворювання.

За даними [3], у 16,7% пацієнтів із НАЖХП має місце супутній субклінічний гіпотиреоз. За умови поєднання НАЖХП (що частіше протікає на фоні цукрового діабету другого типу (ЦД-2) або предіабету (ПД)) та гіпотиреозу клінічний перебіг коморбідної патоло-

гії ускладнюється, а кардіо-васкулярний ризик таких пацієнтів підвищується [3].

Наявність НАЖХП та супутніх їй захворювань накладає негативний відбиток на якість життя (ЯЖ) хворих – таку закономірність виявлено при поєднанні НАЖХП із ішемічною хворобою серця [4] та НАЖХП із гіпертонічною хворобою [5]. Проте дані щодо якості життя пацієнтів із поєднанням НАЖХП та гіпотиреозу на даний час відсутні.

Якість життя – це індивідуальне бачення особою власного положення в житті суспільства, його співвідношення із своїми планами, цілями, можливостями і ступенем загальної невлаштованості [4,6]. На оцінку ЯЖ впливають фізичний, психічний та емоційний стан людини, ступінь її незалежності, суспільне становище, особисті уявлення і стан оточення. Оцінка ЯЖ також включає в себе здатність пацієнта адаптуватися до проявів свого захворювання і комфортно себе почувати в умовах хвороби [6]. Оцінка ЯЖ є інтегральним показником стану здоров'я, який особливо важливий за наявності коморбідної патології.

**Мета дослідження** – оцінити показники якості життя при поєднаному перебігу НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну (предіабет, ЦД-2) та супутнього гіпотиреозу, порівняти їх із відповідними