

коагуляционных факторов, ингибиторов факторов свертывания и волчаночного антикоагулянта.

#### ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME EVALUATION TEST: METHODOLOGY AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE TEST ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME

*V.V. Krasivskaya*

The paper presents description of laboratory coagulation screening test of activated partial thromboplastin time as well as corrective tests based on this analysis. The test is described with regards to its application for differential diagnostics of deficiency of coagulation factors, inhibitors of coagulation factors and lupus anticoagulant.

УДК 577.151.6:612.115

**М.С. Дармостук, А.Н. Савчук,  
Н.К. Бурлова-Васильева, Т.Б. Вовк,  
Л.И. Остапченко**

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

*Киевский национальный университет  
имени Тараса Шевченка, г. Киев, Украина*

Фибринолитический потенциал плазмы крови характеризует способность компонентов фибринолиза своевременно и качественно реагировать на возникающие тромботические осложнения. Нарушение динамического равновесия между активаторами и ингибиторами системы свертывания может сопровождаться системными тромбозами или, наоборот, кровоточивостью. Данные литературы и ранее проведенные нами исследования свидетельствуют о ключевой роли тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активаторов плазминогена первого типа (ПАИ-1) в функционировании фибринолитической системы [2, 3, 5, 6]. Роль плазминогена и его ключевого ингибитора —  $\alpha_2$ -антиплазмина не столь значительна, за исключением патологических состояний, которые затрагивают функционирование печени. Вклад остальных ингибиторов, активаторов и ферментов в фибринолитический потенциал плазмы крови составляет не более 10–25%, в зависимости от вида патологии [2].

Изучение показателей фибринолитического потенциала является важным элементом комплексного подхода к исследованию системы гемостаза, так как позволяет качественно оценить риск развития тромботического осложнения. Комплексный анализ дает возможность обнаружить нехарактерные для физиологического состояния организма взаимодействия между белковыми компонентами системы гемостаза и особенности течения процессов, лежащих в основе конкретной патологии. Такой подход является эффективным для характеристики состояния гемостаза независимо от природы и проявлений заболевания.

В данной статье предпринята попытка оценить функциональное состояние системы фибринолиза при системной красной волчанке (СКВ) и показать насколько информативными являются методы анализа фибринолитического звена системы гемостаза для прогнозирования возможных ухудшений состояния пациентов при данной патологии.

СКВ является мультисистемным аутоимунным заболеванием, при котором развивается поражение сосудов микроциркуляторного русла вследствие формирования аутоантител, направленных против собственных антигенов. Образующиеся иммунные комплексы приводят к повреждениям сосудов и нарушениям функций органов. Для СКВ характерны поражения почек, кожи, клеток крови и нервной системы. Хотя специфичная причина болезни неизвестна, множество факторов ассоциировано с ее развитием, включая генетические, расовые, гормональные, а также факторы внешней среды. Для СКВ характерна переменчивая клиническая картина, что обуславливает определенную сложность диагностики и лечения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 122 мужчины и 128 женщин с диагнозом СКВ, средний возраст составлял  $43,0 \pm 2,1$  года. Продолжительность болезни колебалась от 3 до 20 лет и в среднем составляла  $10,8 \pm 1,3$  лет. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев ACR (1997) и формировали согласно с классификацией, рекомендованной Ассоциацией ревматологов Украины (2002).

Состояние системы свертывания крови оценивали по содержанию фибриногена [7], растворимых фибрин-мономерных комплексов [1], про-

теина С [8]. Также определяли активированное частичное тромбопластиновое время [8].

Фибринолиз оценивали по активности и содержанию ТАП и ПАИ-1 [4], определению общего времени лизиса эуглобулинов (ОВЛЭ) [9].

Для характеристики баланса коагуляционного и фибринолитического звеньев системы гемостаза рассчитывали индекс тромботического осложнения (ИТО) по следующей формуле [4, 6]:

$$\text{ИТО} = -\text{РФМК}_{\text{П}} / (\text{ТАП}_{\text{Д}} - \text{ТАП}_{\text{П}}),$$

где ИТО — индекс тромботического осложнения; РФМК<sub>П</sub> — содержание растворимых фибринономерных комплексов в исследуемой плазме; ТАП<sub>Д</sub> — активность ТАП в плазме практически здоровых доноров, ТАП<sub>П</sub> — активность ТАП в исследуемой плазме крови.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания фибриногена при СКВ показал, что у 50% пациентов наблюдается значительное ухудшение реологических свойств крови за счет увеличения содержания фибриногена до  $4,6 \pm 0,4$  г/л при норме  $2,36 \pm 0,1$  г/л. В свою очередь удлинение времени свертывания плазмы крови в АЧТВ тесте свидетельствует о наличии патологических ингибиторов свертывания, а также антифосфолипидных антител в плазме крови больных (табл. 1).

Кроме того, у больных СКВ наблюдалось накопление в плазме крови одного из ключевых маркеров тромбинемии — растворимых фибринономерных комплексов до  $0,04 \pm 0,005$  г/л.

Активность протеина С была значительно снижена при СКВ ( $72 \pm 12,4\%$ ), в отдельных случаях наблюдалось снижение до 52%, что свидетельствует об активации процессов свертывания крови и увеличивает риск тромбообразования.

Анализ ключевых параметров фибринолитического звена системы гемостаза показал значительное снижение способности фибринолитической системы противостоять возможным угрозам возникновения тромботических осложнений (табл. 2). Так, активность ТАП, одного из самых информативных показателей состояния системы фибринолиза, значительно снижена при СКВ и составляет  $0,48 \pm 0,02$  МЕ/мл, в то время как активность ПАИ-1 значительно повышена —  $83,1 \pm 11,3$  МЕ ТАП/мл. Концентрация ТАП в плазме крови составляла  $2,7 \pm 0,9$  нг/мл при норме  $12,7 \pm 0,7$  нг/мл. Содержание ПАИ-1 напротив превышало показатель доноров практически в 6 раз.

Такой скрининговый параметр как ОВЛЭ также показал угнетение фибринолитического потенциала плазмы крови, хотя на его показатели могло повлиять увеличение содержания фибриногена и появление растворимых фибрин-

Таблица 1

Показатели состояния системы свертывания крови у пациентов с системной красной волчанкой

Доноры	Фибриноген, г/л	Активированное частично тромбопластиновое время, с
№ 1	3,5	56
№ 2	3,9	59
№ 3	2,9	86
№ 4	3,7	51
№ 5	4,0	54
№ 6	4,7	73
№ 7	3,8	62
№ 8	2,9	50
№ 9	3,0	56
№ 10	3,3	65

Таблица 2

Показатели состояния фибринолитической системы крови у пациентов с системной красной волчанкой ( $M \pm m$ )

Пациенты	Тканевой активатор плазминогена		Ингибитор активатора плазминогена 1 типа		Общее время лизиса эуглобулинов, ч
	МЕ/мл	нг/мл	МЕ ТАП/мл	нг/мл	
Доноры (n=65)	$2,1 \pm 0,1$	$12,7 \pm 0,7$	$12,6 \pm 2,4$	$8,7 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$
СКВ (n=250)	$0,5 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,9$	$83,1 \pm 11,3$	$49,7 \pm 3,8$	$6,4 \pm 1,7$

мономерных комплексов в анализируемых образцах плазмы крови.

Для характеристики дисбаланса в системе гемостаза мы рассчитали индекс тромботического осложнения у пациентов с СКВ, который является индивидуальным показателем и имеет определенную направленность (табл. 3). Если ИТО имеет отрицательный знак, это свидетельствует о том, что потенциал фибринолитической системы снижен и она в полной мере не выполняет свою функцию. В кровотоке накапливается РФМК, вследствие чего может быть реализована угроза тромбообразования. Если ИТО имеет положительное значение, это свидетельствует о высоком потенциале фибринолитической системы на фоне гиперактивации системы свертывания крови, что также свидетельствует об угрозе тромботических осложнений [10]. Чем больше индекс отличается от нуля, тем больший дисбаланс в системе гемостаза больного. В норме ИТО равен 0.

Таблица 3

**Показатели индекса тромботического осложнения у пациентов с системной красной волчанкой**

Пациенты	Индекс тромботического осложнения
Доноры	0
№ 1	-0,02
№ 2	-0,03
№ 3	-0,09
№ 4	-0,11
№ 5	-0,12
№ 6	-0,11
№ 7	-0,09
№ 8	-0,06
№ 9	-0,05
№ 10	-0,03

Показатели ИТО коррелировали с данными других методов (содержание фибриногена, АЧТВ тест), что подтверждают информативность и чувствительность предложенного метода прогнозирования тромботических осложнений и, в частности, синдрома диссеминированного сосудистого свертывания. Использование ИТО дает возможность своевременного применения антиромботической терапии и проведения контроля эффективности лечения.

Мы предполагаем возможность образования аутоантител к белкам коагуляционного каскада при СКВ, что отражается на функциональном состоянии крови. Таким образом, практический интерес представляет выделение данных антител и их характеристика с использованием

модельных систем *in vitro* и *in vivo*. Это позволит более глубоко охарактеризовать патологическое состояние системы гемостаза при СКВ и, возможно, предложить компенсаторную терапию для подавления эффекта аутоантител на функционирование гемостатического каскада.

Представленные в работе данные свидетельствуют об угнетении фибринолитического потенциала плазмы крови у пациентов с диагнозом СКВ, что в совокупности с гиперактивацией системы свертывания может приводить к развитию тромботических осложнений разной степени сложности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Определение растворимого фибрина в плазме крови / Т.В. Варецкая, Л.И. Михаловская, Л.А. Свистальская, Я.М. Ена // Клин. лаб. диагностика. — 1992. — № 7–8. — С. 10–14.*
2. *Современные представления о системе гемостаза / Г.Л. Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук, Е.Н. Краснобрижская, Т.М. Чернышенко, О.В. Горницкая. — К.: Наук. думка, 2005. — 295 с.*
3. *Визначення фібринолітичного потенціалу плазми крові та його взаємозв'язок з системою зсідання / Є.М. Краснобрижа, О.М. Савчук, Є. Д. Мороз, Г.Л. Волков // Міжвідомчий збірник "Гематологія і переливання крові". — Вип. 31. — Матеріали міжнародного симпозиума "Гемостаз — проблеми і перспективи", 5–6 листопада 2002 року, Київ. — С. 99–104.*
4. *Определение активности тканевого активатора плазминогена и содержания растворимого фибрина в плазме больных с различными патологиями / Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук, И.Н. Ровинская, Т.М. Чернышенко, М.Ш. Гамисония, Е.Д. Мороз, Е.М. Макогоненко // Лаб. диагностика. — 2000. — № 2. — С. 15–19.*
5. *Значимість деяких показників фібринолітичної системи в оцінці стану гемостазу / О.М. Савчук, М.Ш. Гамисонія, О.І. Кізім, Т.М. Платонова // Фізіол. журнал — 2001. — Т. 47, № 3. — С. 58–62.*
6. *Спосіб прогнозування розвитку внутрішньосудинного зсідання крові / О.М. Савчук, Є.М. Краснобрижа, Т.М. Чернышенко, Т.М. Платонова, Г.Л. Волков // Лаб. диагностика. — 2002. — № 2. — С. 51–54.*
7. *Порівняльна характеристика методів визначення вмісту фібриногену в плазмі крові / А.С. Соколовська, Т.М. Платонова, Т.В. Гриненко, Т.М. Чернышенко, Т.І. Іваненко // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. — 2002. — № 3. — С. 82–86.*
8. *Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньосудинного мікроссідання крові (методичні рекомендації). — К., 1994. — 22 с.*
9. *Методы исследования фибринолитической системы крови / Под ред. Андреевко Г.В. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. — 131 с.*

**ХАРАКТЕРИСТИКА ФІБРИНОЛІТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПЛАЗМИ КРОВІ ЗА СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА**

*М.С. Дармостук, О.М. Савчук, Н.К. Бурлова-Васильєва, Т.Б. Вовк, Л.І. Остапченко*

На основі показників активності тканинного активатора плазміногену та вмісту розчинних фібрин мономер-

них комплексів розроблено метод оперативної оцінки індивідуального ризику тромбоутворення. Запропоновано індекс тромботичного ускладнення, який характеризує стан фібринолітичного потенціалу. Ефективність запропонованого методу була підтверджена комплексним дослідженням системи гемостазу.

### **CHARACTERISTICS OF BLOOD PLASMA FIBRINOLYTIC POTENTIAL ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS**

*M.S. Darmostuk, O.M. Savchuk, N.K. Burlova-Vasylieva,  
T.B. Vovk, L.I. Ostapchenko*

Rapid assessment of individual thrombosis risk based on tissue-type plasminogen activator activity and soluble fibrin monomer complexes content has been developed. We have proposed the individual index of thrombotic complications, which reflects the state of the fibrinolytic system. The efficiency of the proposed method was confirmed by integrated study of haemostasis.

УДК 616.61-008.9-036.12-06:616.61-089-78

**Л.В. Король, Л.Я. Мигаль,  
І.О. Дудар, Ю.І. Гончар**

### **ВПЛИВ СТАНУ КОМОРБІДНОСТІ НА КОМПОНЕНТИ ОКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ**

*ДУ "Інститут нефрології НАМН України", м. Київ*

Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії (термінальна) є значною соціально-економічною проблемою у всьому світі, а з огляду на стабільне збільшення (до 7% щороку) кількості хворих на ХХН, що потребують лікування методами замісної ниркової терапії (ЗНТ), зокрема програмним гемодіалізом (ПГД), ця проблема набуває особливої актуальності. За прогнозами фахівців очікується, що кожні 7–10 років кількість хворих, які лікуються за допомогою ЗНТ, буде подвоюватися. ХХН має прогресуючий перебіг та призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка характеризується приєднанням серцево-судинних ускладнень, прогресуючим розвитком атеросклерозу та довготривалого хронічного запалення судинної стінки [2, 8, 10]. Однією із причин розвитку та прогресування атеросклерозу, згідно сучасним уявленням, є порушення балансу оксидантних

та антиоксидантних реакцій в бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів, кількість яких корелює з тяжкістю перебігу ХНН і які є цитотоксичними, тобто має місце розвиток оксидативного стресу [2, 8, 10, 13]. Підвищена продукція вільних радикалів може призводити до незворотних ушкоджень багатьох клітинних структур, включаючи мембрану, цитоскелет та навіть ДНК. Отже, на сучасному етапі стан ХНН розглядають як прооксидантний стан [10, 11, 13], при якому вторинні продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), утворюючи сполуки із білками, перешкоджають реалізації біологічних функцій цих білків, зокрема знижують активність ферментів, прискорюють розвиток атеросклерозу та підвищують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [2, 8, 10, 11, 15], що значно погіршує прогноз перебігу хвороби. Оцінку прогнозу перебігу хвороби у пацієнтів з ХХН V стадії (ст.), які лікуються ПГД, на сьогодні як в Україні, так і за кордоном здійснюють за індексом коморбідності (ІК) за Charlson та співавт. [17], який представляє собою бальну систему оцінки віку хворих та наявності певних супутніх захворювань (зі збільшенням величини ІК відсоток летальних випадків у хворих на ХХН V ст. збільшується, а пацієнти, які лікуються ПГД, вже за рахунок наявності ХХН V ст. мають ІК в 2 бали) [9].

Окислення як важливий для життєдіяльності організму процес стає могутнім ушкоджуючим фактором для ліпідів та плазматичних мембран (призводить до деполімеризації мембран та лізису клітин) тільки за умов надлишкового утворення вільних радикалів та (або) за умов порушення антиоксидантного захисту (АОЗ). У той же час відомо, що за умов уремії (можливо це є пов'язаним із самою процедурою ПГД, однак не виключено вплив залишкової функції нирок, приєднання кардіо-васкулярних ускладнень, інших супутніх захворювань тощо) АОЗ є зниженим [2, 7, 8, 13], зокрема за рахунок порушень такої універсальної антиоксидантної системи (АОС) як церулоплазмін-трансферин (Цп-Тр) крові та загальної пероксидазної активності еритроцитів (ЗПА) [1, 3, 6]. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день роль прооксидантно-антиоксидантних порушень у пацієнтів з ХХН загальноновизнана, вивченню цих процесів при ХНН у термінальній стадії приділено ще недостатньо уваги.

Отже, виходячи з вищевказаного та беручи до уваги значну роль оксидативного стресу у па-