

АНОТАЦІЯ

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

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

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

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

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

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

У хворих з ХХН VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі має місце вірогідне зростання фібринолітичного потенціалу (ФП) за рахунок подовження фібринолізу (на 37,4 %) і тенденція до зростання згортаючого потенціалу (ЗП) та загального гемостатичного потенціалу (ЗГП). Стан же ЗП, ЗГП та ФП був вищим на 19,9 % - 25,8 % у жінок ніж у чоловіків, який зростав

на 21,0 % - 39,0 % зі збільшенням тривалості захворювання та відсутності збереженої залишкової функції нирок (ЗФН). При цьому між параметрами ЗП, ЗГП та ФП та молекулярними маркерами визначалися вірогідні асоціативні взаємозв'язки із концентрацією Фг ($r = 0,39 \div 0,44$) ($p < 0,001$), помірні – із рФ ($r = 0,20 \div 0,23$) ($p < 0,05$) та помірні негативні із рівнем рС ($r = - 0,22 \div 0,28$) ($p < 0,05$) і не спостерігалось взаємозв'язків із Д-димером та ФНФП.

Встановлено, що у 18,2 % хворих з ХХН VД стадії відбувається достовірне збільшення концентрації СРБ, у 74,5 % паратгормону, у 69,5 % зафіксована гіперфосфореція, у 42,4 % гіпокальціємія, і у 29,5 % виявлені антитіла до гепатиту В та С. При цьому, високі рівні СРБ асоціюються з гіперфібриногенемією ($r = 0,22$) ($p < 0,05$) та зростанням активності ЗП та ЗГП плазми крові ($r = 0,48$) ($p < 0,001$), високі рівні паратгормону зі зростанням концентрації рФ ($r = 0,51$) ($p < 0,001$), гіперфосфореція з гіперфібриногенемією, а гепатит В з дефіцитом протеїну С. Поєднання ж дефіциту кальцію та гіперфосфореції, як і вірусних гепатитів В та С, достовірно не посилювало порушень коагулянтної та антикоагулянтної складової системи крові.

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

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

Рекомендовано в клінічній практиці у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом враховувати той факт, що тромбофілічний ризик суттєво зростає при одночасному поєднанні кількох порушень в системі

гемостазу і у хворих, з наявністю двох та більше таких порушень, достовірно частіше зустрічаються тромботичні ускладнення. При цьому прогностично найбільш несприятливим є поєднання високих рівнів розчинного фібрину, Д-димеру та дефіциту протеїну С.

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

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Сторожук О. Б. Деякі показники хронічного запалення та рівень фібриногену у хворих з хронічною хворобою нирок VД ст., які отримують лікування методом програмного гемодіалізу / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. 2017;4,1(139):267-69. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, аналізі результатів та оформленні статті).*

2. Сторожук О. Б. Функціонально неактивні форми протромбіну та рівень фібриногену, як маркери гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, О. В. Горницька, Б. Г. Сторожук, А. Ю. Сломінський // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;2(21):450-452. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

3. Сторожук О. Б. Особливості стану системи гемостазу у хворих з ХХН VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом, та інфіковані вірусами гепатитів В і С / О. Б. Сторожук, І. Б. Селезньова, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, Т. В. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. 2018;1 (142): 186-189. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

4. Сторожук О. Б. Вплив вторинного гіперпаратиреозу на деякі показники гемостазу у хворих з хронічною хворобою нирок VД стадії / О. Б. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // Вісник

проблем біології і медицини.2018;2(143):201-204. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

5. Storozhuk O.B. Predictors of thrombogenesis by the state of pro - and anticoagulant components of hemostasis in the patients with stage VD chronic kidney disease / O. B. Storozhuk, I. B. Seleznyova, L. O. Storozhuk, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie.2018;71,3cz. II. 683-687. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

6. Сторожук О.Б. Коагуляційний та фібринолітичний потенціал плазми крові у хворих з ХХН VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом, як маркери тромботичного ризику/ О.Б. Сторожук, І.Б. Селезньова, Л.О. Сторожук, Б.Г. Сторожук, Т.В. Довгалюк, О.А. Даниленко // Вісник Вінницького національного медичного університету.2018;2(22):494-497. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

7. Storozhuk O. B. Discriminant analysis for prognosis of thrombophilia development in patients with stage VD CKD / O. B. Storozhuk, O. B. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. N. Platonova, L. A. Storozhuk, E. V. Lugovskoy, I. B. Seleznyova, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie.2018;71,9cz.1661-1665. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

8. Storozhuk O.B., Schevchuk S.V., Storozhuk L.O., Dovgaluk T.V., Storozhuk B.G. Features of haemostasis in patients with CKD VD stage and their relationship the with the course of the disease. Biomedical and Antropologi. 2019;36:22-26. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

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

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

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

11. Сторожук О. Б. Пошук маркерів гіперкоагуляції у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії, що лікуються програмним гемодіалізом / О. Б. Сторожук, М. А. Березняк, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова // 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. 260-262. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та написанні тез).*

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

13. Сторожук О. Б. Маркери тромбогенезу у хворих з ХХН VД стадії які перебувають на програмному гемодіалізі / О. Б. Сторожук, Б. Г. Сторожук, М. А. Березняк // Збірник стендових доповідей учасників XXI науково-практичної конференції кафедри внутрішньої медицини № 3 ВНМУ ім. М. І.

Пирогова «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх захворювань з урахуванням рекомендацій доказової медицини» (18 вересня 2019 р., м. Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 10-11. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та написанні доповіді).*

14. Сторожук О. Б. Поширеність тромботичних ускладнень у хворих на ХХН VД стадії у поєднанні з АГ та їх зв'язок з показниками гемостазу (річне спостереження) / О. Б. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, І. М. Колеснікова // Український кардіологічний журнал. Матеріали XX Національного конгресу кардіологів України (25 – 27 вересня 2019 р., м. Київ). – Київ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України». 2019, Т. 26; додаток 1. 20. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та написанні статті).*

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

16. Сторожук Л. О. Клініко-лабораторна діагностика тромбофілій у хворих з ХХН VД стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі / Л. О. Сторожук, С. В. Шевчук, Б. Г. Сторожук, Н. В. Заїчко, Е. В. Луговської, Т. М. Платонова, І. М. Колеснікова, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Н. В. Сторожук // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2017. – 27 с. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці отриманих результатів та написанні рекомендацій).*

17. Storozhuk O.B. Overall haemostasis potential of the blood plasma and its relation to some molecular markers of the haemostasis system in patients with chronic renal disease of stage VD /B.G. Storozhuk, L.V. Pyrogorova, T.M. Chernyshenko, O.P. Costiuchenko, I.M. Kolesnikova, T.M. Platonova, O.B.Storozhuk, L.O. Storozhuk, G.K. Bereznitsky, P.Y. Zap, O.O. Masenko, E.M. Makogonenko, E.V. Lugovskoy // Ukr. Biochem j.2018; 90(5):61-71. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці матеріалів, аналізі результатів та оформленні статті).*

18. Сторожук О.Б. Оцінка про - та антикоагулянтних факторів гемостазу і параметрів згортаючого потенціалу при розвитку коморбідних станів у хворих на ХХН VД стадії / Л. О. Сторожук, Т. М. Платонова, Б. Г. Сторожук, І. Б. Селезньова, О. Б. Сторожук, Т. В. Довгальок // Методичні рекомендації. – Вінниця, 2019. – 42 с. *(Дисертант брав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці отриманих результатів та написанні рекомендацій).*