

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 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.

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 фібринолізу (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, а також 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, а також 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 із

серцевою недостатністю СН ПА (75,0 %) ($p < 0,001$) та імплантованими двома і більше стентами (56,3 %) ($p < 0,001$). Крім того, спостерігалась тенденція до зростання частоти рестенозу у хворих із цукровим діабетом ($p > 0,05$). У досліджуваних хворих відмічалось також достовірне підвищення рівня розчинного фібрину у порівнянні з контролем ($4,67 \pm 0,25$ проти $2,65 \pm 0,37$ мкг/мл) ($p < 0,001$) при подвійному зниженні концентрації Д-димеру ($48,44 \pm 4,87$ проти $95,0 \pm 12,0$ 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 оклюзії стента ($5,71 \pm 0,50$ проти $4,11 \pm 0,33$ 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 ($r = 0,54$) ($p < 0,001$) і слабкий прямий взаємозв'язок між розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,26$) ($p < 0,02$) на тлі достовірного зростання рівня функціонально неактивних форм протромбіну відносно контролю на $113,1 \pm 2,39$ % ($p < 0,001$), що відповідає концентрації 1,2 мкг/мл та має помірний прямий зв'язок з Д-димером ($r = 0,36$) ($p < 0,001$). Параметри загального гемостатичного потенціалу у досліджуваній групі хворих достовірно зростали відносно контролю ($p < 0,01$) при паралельному збільшенні фібринолітичного потенціалу (подовження часу фібринолізу) ($p < 0,05$), подовженні 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 подовженні 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 із 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 оклюзії стента ($1,37 \pm 0,13$ проти $1,02 \pm 0,12$) ($p < 0,05$) при наявності прямого кореляційного зв'язку між розчинним фібрином та фібриногеном ($r = 0,61$) ($p < 0,001$) та негативного – між розчинним фібрином та протеїном С ($r = - 0,48$) ($p < 0,001$). 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 ангіопластиком, 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 ІЦД та рестенозом в анамнезі враховувати відношення $r\Phi/\text{Д-д} \times 100$ і при значенні показника $> 14,3$ оцінювати його як високий тромботичний ризик. Більш точна оцінка балансу ланок згортання та фібринолізу можлива при додатковому визначенні коагуляційного індексу.

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

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. Луговської, Б. Г. Сторожук, Т. М. Платонова, І. М. Колесникова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – №3 (22). – С. 446-449. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).*

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. *(Здобувач приймав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

3. Сторожук Н. В. Показники коагуляційної та фібринолітичної активності у хворих з ІХС після перкутаної коронарної ангіопластики (частина I) / Н. В. Сторожук, Є. М. Макогоненко, Б. Г. Сторожук, Е. В. Луговської, Л. О. Сторожук // Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип. 4, Т. 2 (147). – С. 190-193. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).*

4. Сторожук Н. В. Ранні маркери тромбінемії у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластиком / 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. *(Здобувач приймав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

5. Сторожук Н. В. Вплив деяких коморбідних та поліморбідних станів на показники гемостазу у хворих з ІХС та перкутанною ангіопластиком / 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. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).*

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. *(Здобувач приймав участь у виконанні клінічної частини роботи, обробці, аналізі отриманих результатів та написанні статті).*

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. V. Panasenko, B. G. Storozhuk, T. V. Dovgalyuk // Wiadomosci Lekarskie. – 2019. – 72, 9 cz. II. – P. 1727-1731. *(Фахове видання Польщі, включене до бази даних Scopus. Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).*

8. Сторожук Н. В. Оцінка коагуляційного балансу плазми крові у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластиком 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. *(Здобувачу належить участь у проведенні наукових досліджень, аналіз отриманих результатів).*

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., 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. *(Дисертантка брала участь в аналізі та оцінці складових коагуляційного балансу).*

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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

11. Сторожук Н. В. Залежність частоти рестенозу і ретромбозу від типу стента у хворих з ішемічною хворобою серця після перкутаної 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. *(Автором особисто проведено клінічне та інструментальне обстеження учасників дослідження, аналіз та узагальнення його результатів).*

12. Сторожук Н. В. Показники про- та антикоагулянтних ланок гемостазу у хворих з ІХС та коронароангіопластикою / Н. В. Сторожук // Матеріали ХХІІІ 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

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. *(Автором особисто проведено клінічне та інструментальне обстеження учасників дослідження, аналіз та узагальнення його результатів).*

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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

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. 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*

17. Сторожук Н. В. Алгоритм діагностики загрози розвитку рестенозу/тромбозу у хворих з ІХС та перкутанною коронарною ангіопластиком 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. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення тез до друку).*