

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ  
Кафедра фізіології людини і тварини

На правах рукопису

Романова Вікторія Олександрівна  
СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ ОСІБ З РІЗНИМ ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ  
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

ПОРУЧИНСЬКА ТЕТЯНА ФЕДОРІВНА

кандидат біологічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № \_\_\_\_

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від \_\_\_\_\_ 2023 р.

Завідувач кафедри

доц. Качинська Т.В. \_\_\_\_\_

Луцьк – 2023

## АНОТАЦІЯ

Романова В. О.

Спеціальність : 091 «Біологія»

Освітня програма « Лабораторна  
діагностика»

Система гемостазу осіб з різним функціональним станом серцево-судинної системи

Магістерська робота присвячена вивченню лабораторних показників системи гемостазу у людей з різним станом серцево-судинної системи. Метою дослідження був аналіз коагуляційної ланки гемостазу в осіб із різним функціональним станом серця та судин. Дослідження проводили у Волинському національному університеті імені Лесі Українки на базі медичного факультету. Для експериментального дослідження було відібрано 28 студентів, усі досліджувані на момент обстеження були здорові.

У роботі досліджували тривалість кровотечі за методикою Дюке у досліджуваних чоловічої та жіночої статі та з різним типом судинної регуляції (дистоніки та нормотоніки). Для визначення типу судинної регуляції та рівня адаптації серцево-судинної системи виконували ортостатичну пробу з вимірюванням частоти серцевих скорочень та артеріального тиску у двох положеннях тіла, а також після повільного та швидкого переведення положення тіла з горизонтального у вертикальне. Було виявлено, що тривалість кровотечі в загальній вибірці в середньому становить  $108,37 \pm 14,51$  с. Цей показник є нижчим від норми. Виражені зміни ЧСС і  $AT_c$  спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла. Виражені зміни  $AT_d$  спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне. Показники тривалості кровотечі за Дюке у досліджуваних з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції достовірно не відрізнялись ( $p \geq 0,05$ ) і становили відповідно 129,33 с та 128,18 с.

**Ключові слова:** гемостаз, зсідання крові, тромбоцити.

## ANOTATION

Romanova V. O.

Speciality: 091 "Biology"

Educational program: "Laboratory  
diagnostics"

Hemostasis system of persons with different functional state of the cardiovascular system

The master's thesis is devoted to the study of laboratory indicators of the hemostasis system in people with various conditions of the cardiovascular system. The purpose of the study was to analyze the coagulation link of hemostasis in people with different functional states of the heart and blood vessels. The research was conducted at Lesya Ukrainka Volyn National University on the basis of the Faculty of Medicine. 28 students were selected for the experimental study, all of them were healthy at the time of the examination.

The paper investigated the duration of bleeding according to the Duque method in male and female subjects with different types of vascular regulation (dystonic and normotonic). To determine the type of vascular regulation and the level of adaptation of the cardiovascular system, an orthostatic test was performed with measurement of heart rate and blood pressure in two body positions, as well as after slowly and quickly transferring the body position from horizontal to vertical. It was found that the duration of bleeding in the total sample is on average  $108.37 \pm 14.51$  seconds.

This indicator is below the norm. Pronounced changes in heart rate and blood pressure were observed between both sex groups when slowly changing the body position to a vertical one, as well as after a rapid change in body position. Pronounced changes in blood pressure were observed between both sex groups when the body position was slowly moved to a vertical position. The duration of Duque bleeding in subjects with normotonic and dystonic types of vascular regulation did not differ significantly ( $p \geq 0.05$ ) and were 129.33 s and 128.18 s, respectively.

**Key words:** hemostasis, blood coagulation, platelets.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>РОЗДІЛ I. Огляд літератури</b> .....	8
1.1. Система зсідання крові.....	8
1.1.1.Складові та основні процеси забезпечення гемостазу в організмі.....	8
1.1.2. Сучасна клітинна модель гемостазу.....	9
1.2. Судинно – тромбоцитарний гемостаз (первинний).....	15
1.3. Коагуляційний гемостаз (вторинний).....	17
1.3.1 Фактори зсідання крові та їх активація .....	20
1.3.2. Механізми зсідання крові.....	24
1.4. Роль тромбоцитів у згортанні крові.....	25
1.5. Зміни гемостазу в умовах дії різних факторів.....	30
<b>РОЗДІЛ II. Методика та контингент дослідження</b> .....	33
2.1. Організація дослідження .....	33
2.2. Методика вимірювання часу зсідання крові .....	33
2.2.1. Визначення тривалості кровотечі . Методика проби Дюке.....	33
2.3. Ортостатична проба.....	34
2.3.1. Проба з фізичним навантаженням.....	34
<b>РОЗДІЛ III. Результати власних досліджень та їх обговорення</b> .....	40
3.1. Статеві особливості досліджуваних показників.....	40
3.2. Особливості судинної регуляції в осіб з різним часом кровотечі по Дюке...	46
3.3. Аналіз відмінностей досліджуваних параметрів в осіб з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції.....	49
<b>ВИСНОВКИ</b> .....	54
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	55

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Ознайомившись з дослідженнями, які були проведені раніше та оцінюючи фактори ризику, згідно з якими показники інвалідизації та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні посідають перше місце, слід вважати актуальною проблему вивчення особливостей лабораторних показників системи гемостазу осіб з різним функціональним станом серцево-судинної системи на основі ортостатичної проби юнаків та дівчат певної вікової групи.

Стан циркулюючої крові, який є фундаментальним для нормального функціонування системи кровообігу та життєво важливий для організму, регулюється системою гемостазу та реологічними характеристиками крові [1].

Система гемостазу – це складний механізм в організмі, який відповідає за зупинення кровотеч та утримання стану рівноваги між утворенням тромбів та їх розчиненням. Вона включає в себе декілька ключових етапів:

1. Спазм судин: перша реакція на пошкодження судин – їхнє стиснення для зменшення втрати крові.
2. Утворення тромбоцитарного згустку: тромбоцити прилипають до місця пошкодження судин і утворюють проміжний згусток.
3. Каскад згортання: каскад факторів згортання активується, призводить до утворення стійкого фібринового згустку.
4. Фібриноліз: розчинення тромбів під впливом фібринолітичних процесів.

Система згортання крові в різних функціональних станах серцево-судинної системи регулює процеси згортання крові. У здорових осіб цей механізм забезпечує ефективну зупинку кровотеч та уникнення тромбозу. Однак у людей із серцево-судинними захворюваннями може відбуватися дисбаланс у цій системі, що сприяє утворенню тромбів або ж збільшує ризик кровотеч.

Саме вивчення аспекту ортостатичної проби та проби за Дюке важливі для оцінки функції гемостазу. Ортостатична проба допомагає виявити порушення регуляції кровотоку при зміні положення тіла, а проба Дюке вказує на

ефективність процесів зупинення кровотечі. Обидві проби є важливими інструментами для діагностики порушень у системі гемостазу та можуть допомогти вчасно виявити ризики або захворювання.

Підсумовуючи вищевказане, подальше дослідження цієї взаємодії не лише розширює наукову базу, але й може покращити результати лікування та якість життя українців.

**Мета дослідження.** Вивчення стану коагуляційної ланки гемостазу в осіб з різним функціональним станом серцево-судинної системи.

Відповідно до мети були поставлені такі **завдання**:

1. Визначити статеві особливості досліджуваних показників.
2. Визначити особливості судинної регуляції в осіб з різним часом кровотечі за Дюке.
3. Проаналізувати відмінності досліджуваних параметрів в осіб з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції.

*Об'єкт дослідження* – особливості згортальної системи крові в осіб з різним функціональним станом серцево-судинної системи.

*Предмет дослідження* – взаємозв'язок показників ортостатичної проби з показниками тривалості капілярної кровотечі за Дюке.

**Методи дослідження:** Аналітичний огляд наукової літератури, методика вимірювання часу зсідання крові проба Дюке, ортостатична проба, методи варіаційної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше досліджено взаємозв'язок показників тривалості капілярної кровотечі та ортостатичної проби у здорових досліджуваних обох статей. За результатами дослідження було встановлено особливості тривалості кровотечі за допомогою проби Дюке у досліджуваних чоловічої та жіночої статі. Виявлено статеві відмінності динаміки частоти серцевих скорочень під час виконання ортостатичної проби. Спостерігали виражене зростання середнього показника систолічного тиску в осіб чоловічої статі відповідно з аналогічним показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ЧСС спостерігали між обома статевими групами при повільному

переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла на 1,5хв, 3 хв, 5хв функціональної проби.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені дослідження допомагають виявити порушення реакції кровообігу при зміні положення тіла, що є важливим для діагностики гіпотензії та оцінки ризику синкопій. Допомагають передбачити можливість виникнення обмороків, пов'язаних із збоєм у системі гемостазу. Оцінка гемостатичної активності використовується для визначення, наскільки ефективно відбуваються процеси зупинення кровотечі. Дозволяє вчасно виявити порушення в системі та геморагічні стани. Дані дослідження відіграють ключову роль в клінічному контексті, оскільки надають лікарям важливі дані для діагностики та моніторингу стану пацієнтів.

**Апробація роботи:** Романова Вікторія. Система гемостазу людини // XVII Міжнародна науково-практична конференція студентів і аспірантів «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень (16–17 травня 2023 року). Луцьк, 2023. С. 79-80.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Система зсідання крові

##### 1.1.1. Складові та основні процеси забезпечення гемостазу в організмі

Кров має властивість згущуватися, як прояв захисної реакції організму, спрямованої на зупинення кровотечі. Порушення цього механізму може призвести до серйозних крововтрат, навіть при невеликих ушкодженнях судинної стінки. Реологічні параметри крові забезпечуються системою гемостазу [1].

Гемостаз – біологічна система, яка взаємодіє з ендотеліальними клітинами і забезпечує не лише кров у рідкому стані, а й її згортання при ушкодженні судин, щоб не виникла крововтрата, а також для розчинення тромбів, що виконали свою основну функцію.

Система гемокоагуляції здатна швидко реагувати на пошкодження та формувати згусток в судинах різного калібру при різних швидкостях току крові та типах ушкодження. Необхідно уникати введення активованих плазмових факторів згортання в кровообіг для запобігання їхнього розповсюдження. Така складність даної системи, яка представляє собою каскад ферментативних реакцій, що характеризується багаточисельними, позитивними та негативними зворотними зв'язками. Ця система також активно взаємодіє з клітинами крові, субендотелієм та ендотелієм [4].

У склад системи гемостазу входять не лише коагуляційна (плазмові фактори) та антикоагуляторна (фізіологічні антикоагулянти) ланки [6], але й активатори та інгібітори фібринолізу, клітинні фактори формених, елементів крові, таких як тромбоцити, лейкоцити та еритроцити, а також фактори зсідання і фібринолізу судинної стінки та оточуючих тканин. Взаємодія цих компонентів регулює функціонування системи гемостазу, дозволяючи їй підтримувати баланс між гіпокоагуляцією та гіперкоагуляцією в межах фізіологічних норм [8].



Коли йдеться про збереження крові в стані, який відповідає нормальній фізіології, важливо мати непошкоджену структурну та функціональну цілісність судинного ендотелію [9].

В умовах норми ендотелій виконує ряд ключових функцій, таких як запобігання потраплянню тромбопластину в кровотік, активація фактора Хагемана, виділення природних антикоагулянтів (антитромбін III, активатор плазміногену), стимулювання агрегації тромбоцитів - АДФ та фактора Віллебранда [36]. Коли відбувається пошкодження судин, ендотелій реагує вазоконстрикцією, а сама стінка судин перетворюється на потужну прокоагулянтну поверхню, що сприяє адгезії тромбоцитів та лейкоцитів [41].

Наукові дані свідчать, що гемостаз має два основні завдання: збереження рідкого стану крові та зупинка кровотечі. Однак нові дані вказують на глибше значення системи гемостазу. Сучасні дослідження свідчать, що екстравазальні (периваскулярні) механізми гемостазу взаємодіють із запаленням, відокремлюють інфекційні джерела, сприяють фагоцитозу та беруть участь у репаративних процесах [6, 41].

Залежно від розміру ушкодженої судини, виділяють два ключові механізми гемостазу: судинно – тромбоцитарний та коагуляційний [6]. Перший механізм спрямований на зупинку кровотечі у мікроциркулярних судинах (<100 мкм), де артеріальний тиск низький. Так, коли ендотелій дрібних судин пошкоджується, відбувається рефлекторний спазм [8], за яким слідує утворення тромбоцитарного згустку. Проте в судинах з діаметром >100мкм та високим тиском кровотоку тромб не може утриматися і вимивається. Тому в цих судинах формується міцний фібриновий тромб шляхом гемокоагуляційного гемостазу [40].

### **1.1.2. Сучасна клітинна модель гемостазу**

Перші дослідження щодо системи згортання крові виконав А. А. Шмідт, він сформулював теорію двоступеневого згортання крові, за якою тромбін утворюється під впливом ферментативних реакцій у першій фазі, а в другій

фібриноген перетворюється у фібрин під впливом тромбіну. У 1904 р. Моравітц, у 1952 р. Салібі та Оврен у 1954 р. відкрили утворення тромбопластів у плазмі та визначили роль іонів кальцію у перетворенні протромбіну у тромбін. Це сприяло створенню трифазної теорії згортання крові, де процес відбувається послідовно: перша фаза представлена формуванням активної протромбінази, друга – утворенням тромбіну, а третя – появою фібрину у вигляді згустка, який є нерозчинним у воді білком [6]. У тромбі міститься також багато еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів [8].

Гемостаз є складним і безперервним процесом, який супроводжується трьома основними механізмами:

1. Судинно - тромбоцитарний (первинний) ,що забезпечується судинами і тромбоцитами; триває 3-5 хв і завершується утворенням тромбоцитарного згустка в місці ушкодження судини [33];

2. Коагуляційного (вторинного) під час якого споживаються фактори зсідання і фактор 3 тромбоцитів; триває 5-10 хв і завершується утворенням фібрину й ущільненням згустка за участю тромбостеніну тромбоцитів;

3. Фібринолізу, який забезпечує лізис кров'яного згустка ; триває 48-72 год, що сприяє відновленню структури, функції судинної стінки та рециркуляції крові.

В умовах нормального функціонування організму процеси первинного та вторинного гемостазу і фібринолізу взаємодіють між собою [19]. Первинний гемостаз показує взаємодію клітин з іншими поверхнями , включаючи клітини іншого виду. Іншими словами, це адгезія та склеювання кров'яних клітин, разом із вивільненням речовин, що активують гемостаз [33].

Гемостатичні реакції організму регулюються різними системами, такими як: імунна, калікреїн-кінінова, симпато-адреналова та інші [28]. Проте основні функції системи гемостазу, які включають первинний (судинно-тромбоцитарний), вторинний (коагуляційний) гемостаз, дезагреганти, природні антикоагулянти та фібриноліз, забезпечують фізіологічний та патофізіологічний баланс [42].

Гемостаз через коагуляцію включає каскад реакцій із залученням факторів згортання крові, що призводить до утворення фібрину [6]. Фібрин утворений у результаті цього процесу, розчиняється плазмами в процесі фібринолізу [34].

В залежності від сили та характеру впливу, впливи на систему гемостазу можуть формувати функціональні взаємодії з іншими системами організму. Це може призводити до виникнення різних функціональних комплексів між ними. Це може відображати взаємодію між різними аспектами фізіології та патології, що виникають внаслідок впливу різних чинників на систему гемостазу. Такий взаємозв'язок може бути ключовим для розуміння, як організм реагує на різноманітні стимули та забезпечує баланс між процесами гемостазу та іншими важливими фізіологічними функціями (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Підсистеми гемостазу та їх взаємозв'язок з іншими системами організму [6].

Під впливом стресових факторів і підвищення рівня гормонів стресу внаслідок фізичних та емоційних навантажень спостерігається комплекс змін у

системі гемостазу. Ця реакція має за мету максимально швидке реагування організму на можливість крововтрати в умовах стресу [28].

Гемостатична система, таким чином, виступає як адаптивний механізм, допомагаючи організму адаптуватися до внутрішніх і зовнішніх викликів, включаючи стрес. Адаптивний потенціал, хоч і значний, але не безмежний. Запорогові навантаження часто ускладнюють прогноз реакції системи гемостазу. Параметри цієї системи можуть демонструвати зміни, аналогічні синдрому десимінованого внутрішнього зсідання [5].

Агрегація крові є наслідком взаємодії антитромботичних та протромботичних реакцій. Для оцінки цього балансу використовується гемостатичний потенціал [2]. У непошкоджених судинах рівень гемостатичного потенціалу майже нульовий або слабо від'ємний (рис. 1.2).

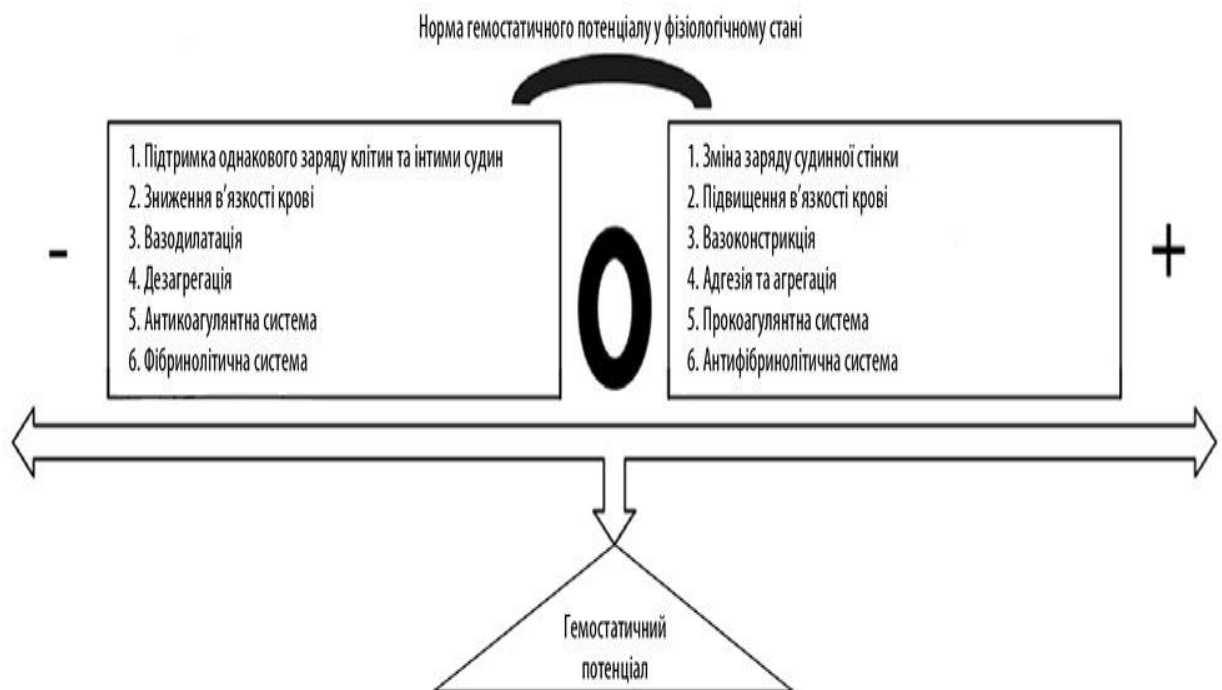


Рис. 1.2. Підтримка балансу гемостатичного потенціалу [6].

Аналіз крові (коагулограма) взятої з периферичних вен або інших областей судин, відображає зміни гемостатичного потенціалу, але лише для цієї ділянки. Це може лише обмежено відобразити загальний стан системи гемостазу за умови стандартизації методів та отримання крові [15].

Ця характеристика відома, як мозаїчність гемостатичного потенціалу. При відсутності стимулів для активації системи гемостазу, система перебуває у стані еквілібріуму. Це баланс і , відповідно, стан агрегації крові, досягається через вплив різних механізмів:

1. Вироблення оксиду азоту, як фактора вазодилатація.
2. Ендотелій утворює дезагрегант, який має властивість розширювати судини, завдяки простацикліну.
3. У крові завжди присутні природні речовини, які запобігають згортанню.
4. Антикоагулянтний комплекс гепарин/антитромбін фіксується на ендотелії.
5. Фактори згортання поглинаються клітинами стінки судин.
6. Ендотелій виробляє тканинний активатор фібринолізу.

Система гемостазу в нормі утримує гемостатичний потенціал в межах фізіологічних значень за допомогою взаємодії прямих та зворотніх механізмів. Іншими словами, збільшення здатності до згортання стимулює захисні антитромботичні реакції і навпаки, порушення балансу гемостазу може призвести до патологічних процесів [6; 11].(Рис 1.3)



Рис. 1.3. Моделі порушень рівноваги гемостатичних реакцій [5].

Тромбоцити та відповідні фактори згортання крові циркулюють у неактивній формі для вільного руху по системі судин організму. Проте, при ушкодженні судин, що включає порушення цілісності ендотеліального шару, спричиняється складна реакція, розділена на первинний та вторинний гемостаз.

Фаза первинного гемостазу розпочинається ушкодженням судин, що спричиняє спазм судин, руйнацію ендотеліального шару та вивільнення колагену під ендотелієм. Фактор Віллебранда відіграє роль у цьому процесі. Далі тромбоцити активуються та склеюються, призводячи до утворення тромбу [16].

Перша фаза коагуляційного гемостазу характеризується утворенням протромбінази. До показників цієї фази входять: час згортання крові, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активність XII, XI, IX, VIII факторів. Межі вимірювання становлять 25-35 с [3].

АЧТЧ – один з найбільш цінних тестів для отримання уявлення про систему згортання крові. Цей тест виявляє виключно плазменні дефекти внутрішньої системи активації X фактора. Подовження АЧТЧ вказує на дефіцит плазмових факторів, за винятком VII і VIII, при їх значному зниженні до 25-10%. Це свідчить про гіпокоагуляцію[3].

Вторинний гемостаз розгортається так: коли вивільнюється колаген під ендотелієм і ендотеліальний фактор тканин, класичний шлях згортання крові активується. Це призводить до утворення стійкого та надійного гемостатичного фібриногену [1].

Отже, коагуляційний гемостаз є логічним розвитком судинно-тромбоцитарного, бо виникає на його основі. Його мета- зупинка виходу крові з судин значного діаметру. Внаслідок активації цього механізму в області ушкодження формується червоний тромб, що містить фібрин, еритроцити та лейкоцити крові [3] (рис. 1.4.)

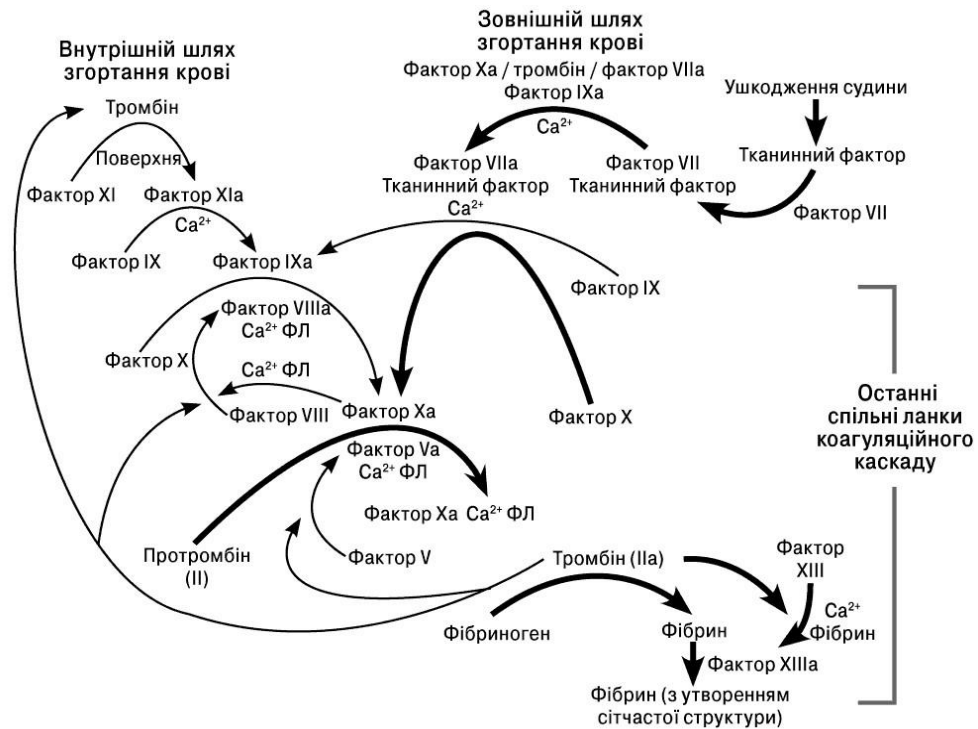


Рис. 1.4. Система зсідання крові (коагуляційний каскад) [3]. \*Примітки: а – активований фактор; Са – кальцій; ФЛ – фосфоліпід

## 1.2. Судинно-тромбоцитарний гемостаз (первинний)

Первинний гемостаз поділяють на три етапи: судинний спазм, адгезія та агрегація.

Після ушкодження судин виникає короткочасний спазм, тривалість якого не перевищує 1 хв. Просвіт судини звужується не більше, ніж на третину вихідного діаметра. Звуження викликане нейрогенною стимуляцією та впливом речовин, таких як: колаген, тромбін, АДФ, серотонін, адреналін, вазопресин, тромбоксан  $A_2$ , які містяться в ураженій судинній підслизовій та виділяються активованими тромбоцитами [29].

Колаген є основним індуктором адгезії тромбоцитів. Під час ушкодження ендотелію та зарядження його позитивно, тромбоцити, які мають негативний заряд, прилипають до ураженої ділянки. Адгезія активованих тромбоцитів відбувається через участь високомолекулярних глікопротеїдів у глікокаліксі тромбоцитів. Глікопротеїд Ів взаємодіє з колагеном і фактором Віллебранда, утворюючи шар тромбоцитів на ураженій області ендотелію [26].

На рівні агрегації тромбоцитів ключовою є взаємодія GPIIb – IIIa з молекулами фібриногену, будь то плазмовий чи тромбоцитарний. Фібриноген виконує важливу роль у цьому процесі, маючи специфічну структуру, афінність до рецепторів глікокаліксу тромбоцитів і відповідну концентрацію. У відсутності фібриногену участь у цьому процесі беруть фактори Віллебранда, фібронектин, вітронектин [25].

Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів суттєво залежить від  $Ca^{2+}$  і утворення фосфоліпідів, арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів у мембрані [30]. Тромбоксан  $A_2$ , що утворюється в тромбоцитах, виконує роль потужного стимулятора агрегації та ангіоспазму, тоді як ендотеліальні клітини виробляють простациклін, як антиагрегант і вазодилататор. Після ушкодження ендотелію починається переважання утворення тромбоксану, що різко підсилює агрегацію та реакцію вивільнення гранул [4].

Зміни судинної стінки, дистрофічні ураження, імуноалергічні реакції, неопластичні явища і травматичні капілярні пошкодження, а також тромбоцитопенії, включаючи ситуації, коли спостерігається поєднання капіляропатії та тромбоцитопенії, можуть викликати порушення первинного гемостазу [25; 39].

Одним з основних тестів для оцінки судинного компоненту гемостазу є проба «щипка» і проба «джгута». Проба щипка включає збирання шкіри в складку та виконується щипком. У здорових людей не виникає змін на шкірі, ні одразу, ні протягом доби. Проте, якщо резистентність капілярів порушена, то на місці щипка можуть з'являтися петехії або синці, особливо помітні після 24 годин [14].

Проба «джгута» виконується шляхом відступу на 1,5–2 см вниз від ямки ліктевої вени. Формується круг діаметром приблизно 2,5 см, на плечі розміщується манжетка тонометра і встановлюється тиск на рівні 80 мм. рт. ст., який утримується стабільно протягом 5 хв. Після цього рахуються усі петехії на визначеному кругу. У здорових осіб петехії відсутні або їх кількість не



перевищує 10. Внаслідок порушення резистентності стінки капілярів спостерігається збільшення кількості петехій після проведення проби [14].

До елементів гемостазу, пов'язаних з тромбоцитами, входять: вимір часу кровотечі за методикою Дюке, розрахунок кількості тромбоцитів у крові, оцінка агрегації тромбоцитів за допомогою АДФ та колагену. Визначення агрегації тромбоцитів за допомогою адреналіну та фактора Віллебранда є частинами аналізу тромбоцитарних функцій [4; 22].

### 1.3. Коагуляційний гемостаз

Перший етап утворення тромбіну – це складний процес, в якому залучені різні фактори крові. Вони перетворюють протромбін у тромбін. Цей спільний комплекс отримав назву – протромбіназа. Існують два шляхи формування протромбінази: внутрішній та зовнішній (рис. 1.5).

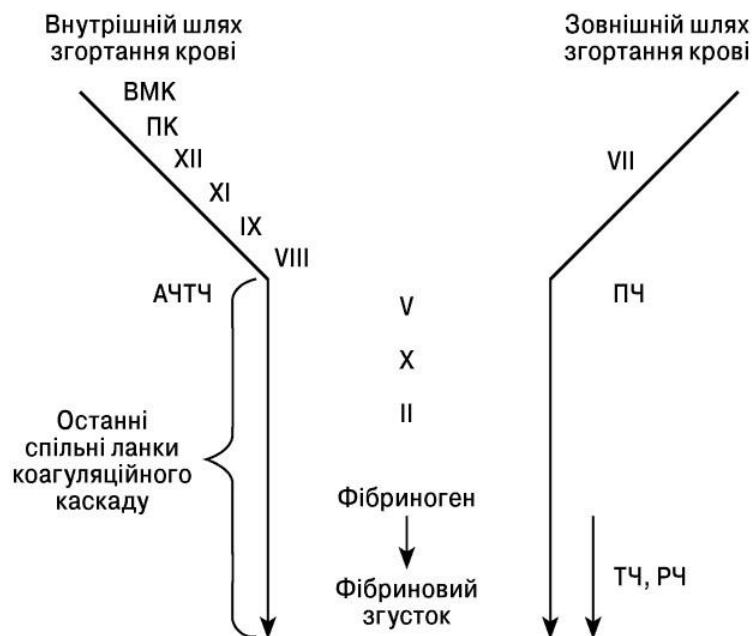


Рис. 1.5. Схема коагуляційного каскаду [22]. \*Примітки: Фактори II, VII, IX і X є залежними від вітаміну K; АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час; ВМК – високомолекулярний кініноген, ПК – прекалікреїн; ПЧ – протромбіновий час; РЧ – рептилазний час; ТЧ – тромбіновий час.

Внутрішній шлях згортання крові запускається без тканинного тромбопластину. Фактори плазми (XII, XI, IX, VIII, X) калікреїн-кінінова система і тромбоцити сприяють утворенню протромбінази. Комплекс факторів X з V утворюється на поверхні фосфоліпідів (3-й фактор тромбоцитів) за участі іонізованого кальцію і він перетворює протромбін у тромбін.

Система активується через фактор XII при зіткненні крові з чужорідною поверхнею або субендотелієм(колагеном) та іншими компонентами сполучної тканини. Пошкодження судин активує фактор XII через його ферментативне розщеплення (калікреїном, плазміном іншими протеазами) [22].

На зовнішньому шляху формування протромбінази головну роль грає тканинний фактор ( фактор III), який виражений на клітинних поверхнях при травматизації тканин і утворює комплекс із фактором VII та іонами кальцію, перетворюючи фактор X, який активує протромбін. Також цей фактор ретроградно активує комплекс тканевого фактора III та фактора VII. Таким чином, внутрішній і зовнішній шляхи об'єднуються через взаємодію факторів XII, VII і IX. Ця фаза триває від 4 хв 50 с до 6 хв 50 с [38].

У другій фазі – тромбіноутворення, разом із факторами коагуляції V, VII, X і IV ,перетворює неактивний фактор II (протромбін) в активний фактор IIa – тромбін. Цей етап триває 2-5 с [20].

На третьому етапі згортання крові, який є фазою фібриноутворення, тромбін розщеплює молекулу фібриногену, відділяючи пептиди A і B. Цей процес перетворює фібриноген у фібрин-мономер. Молекули фібрину починають полімеризацію, спочатку у димери, а потім у розчинні олігомери, особливо в кислому середовищі. Фібрин-папіляри перетворюються у фібрин-полімер. Тромбін також сприяє перетворенню фактора XIII в фактор XIIIa, який взаємодіючи з іонами кальцію змінює структуру фібрин-полімера. Ця фаза триває 2-5с [36].

Під час утворення гемостатичного тромба, тромбоутворення не розповсюджується від місця ураження судин, оскільки швидко зростаючий антикоагулянтний потенціал крові та активація фібринолітичної системи цьому запобігають [32].

Лише протягом останнього десятиліття виокремлюються нові підходи у вивченні згортання. Відкриття нових білків та реакцій у цій системі означають перехід до більш глибокого розуміння. З моменту аналізу, що відбувся на початку 1990-х років, кількість досліджень, присвячених теоретичному та експериментальному моделюванню згортання значно збільшилася [32].

До чинників, які утримують кров у рідкому стані, відносять наступне:

1. внутрішні стінки судин утворюють елементи крові, які мають негативний заряд;
2. ендотелій судин здатен виділяти простациклін, який є інгібітором агрегації тромбоцитів і активатором антитромбін III для фібринолізу;
3. фактори системи згортання крові залишаються неактивними у судинах;
4. наявність антикоагулянтів;
5. вища швидкість кровотоку.

Елементи та структурні складові біохімічної гомеостатичної системи включають судини, стінки судин, систему згортання крові, а також функціонально-структурні частини, такі як прокоагулянтна, антикоагулянтна та тромбоцитарна системи [17].

Система гемостазу виконує ключові завдання в регулюванні стійкості та проникності судинної стінки, підтримує рідкий стан крові, запобігає кровотечам, врегульовує наслідки внутрішньо судинного ураження і взаємодіє у геморагіях та тромбозах, виконуючи важливу роль у гомеостатичних реакціях організму [21].

Елементи системи гемостазу входять у склад інших функціональних систем організму. У людини немає клітин чи молекул, які не мають свого представника серед компонентів гемостазу. Крім того немає захворювань, патогенез яких не включав би в себе вплив на стан згортальної системи. Таким

чином, гемостатичний потенціал завжди має роль у компенсаторно-приспосувальних реакціях організму [18].

Система гемостазу тісно взаємодіє з роботою таких органів, як кістковий мозок, печінка, легені, селезінка, нирки, а також з паренхіматозними клітинами, що виробляють фактори згортання та антизгортання. Після участі цих факторів у гемостазі, центральні органи системи гемостазу активують специфічні механізми для нейтралізації продуктів гемокоагуляції [27].

Окремі компоненти нейроімунно - ендокринної системи, а також клітинного і гуморального імунітету, визначають регуляторну ланку системи згортання крові [26].

### **1.3.1. Фактори зсідання крові та їх активація.**

У великих артеріях з високим тиском тромбоцитарний згусток, прикріплений до стінок, тимчасово зупиняє кровотік. Для утворення надійного згустку у великих судинах значна увага приділяється коагуляційному гемостазу. Цей складний ферментативний процес включає білки протеази, неферментативні каталізатори та кінцевий субстрактний білок – фібриноген. Механізм спрямований на фіксацію тромбоцитарного згустку та утворення фібрину за участю плазмових факторів, позначених римськими цифрами з додаванням літери «а» при його активації (табл. 1.1) [24].

Тканинний фактор  $Ca^{2+}$  та фактор VI, вилучені з класифікації через активну форму проакцелирину і входять до неплазмових факторів зсідання. Фактори, що беруть участь у зсіданні крові, поділяються за функціональними властивостями на три групи:

1. Серинові протеази II, VII, IX, X, XI, XII, прекалікреїн – це неактивні проферменти, що містяться в крові і тканинах.
2. Фактор XIII відомий як трансглютаміназа.
3. Кофактори V, VIII, тканинний фактор, кініноген на відміну від ферментів, споживаються в процесі коагуляції крові, сприяючи ферментативним реакціям зсідання.

Таблиця 1.1

## Фактори зсідання крові

№, назва	Місце синтезу	Хімічна група	Період напівжиття
I Фібриноген	Гепатоцити	Білок	4–5 діб
II Протромбін	Гепатоцити	Білок, $\alpha_1$ -глобулін	3 доби
III Тканинний тромбопластин	Клітинний фактор	Фосфоліпопротеїд	
IV Іони кальцію		Іони металу	
V Проакцелерин	Гепатоцити	Білок, $\beta$ -глобулін	12–15 год
VII Проконвертин	Гепатоцити	Білок, $\alpha$ -глобулін	4–7 год
VIII Антигемофільний глобулін А	Синусоїди печінки	Білок, $\beta_2$ -глобулін	8–12 год
IX Фактор Кристмаса	Гепатоцити	Білок, $\alpha_1$ -глобулін	1 доба
X Фактор Стюарта - Прауєра	Гепатоцити	Білок, $\alpha_1$ -глобулін	2 доби
XI Плазмовий попередник протромбінази	Гепатоцити	Білок, $\gamma$ -глобулін	2–3 доби
XII Фактор Хагемана	Гепатоцити	Білок, $\beta$ -глобулін	1 доба
XIII Фібринстабілізуючий фактор	Гепатоцити	Білок, $\beta$ -глобулін	8 діб
XIV Фактор Флетчера (прекалікреїн)	Гепатоцити	Білок, $\beta$ -глобулін	
XV Фактор Фіцджеральда - Фложе (кініноген)	Гепатоцити	Білок, $\alpha_1$ -глобулін	
XVI Фактор Віллебранда	Ендотелій, мегакаріоцити	Білок	

Більшість факторів зсідання формуються в печінці та поділяються на дві групи:

- Вітамін К-залежні, такі як II, VII, IX, X. Вони мають особливість у вигляді  $\gamma$ -карбоксиглутаміну, що утворюється лише за участю вітаміну К при його відповідній структурі. Ця амінокислота може активуватися комплексами із  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфоліпідами. При відсутності вітаміну К у синтезованих факторах, відомих як PIVKA, втрачаються їхні коагуляційні властивості.

- Вітамін К-незалежні фактори XI, XII, прекалікреїн, XIII.  $\text{Ca}^{2+}$  відіграє значну роль у гемостазі, а саме він зв'язується з більшістю протеаз на спеціальних ділянках, активуючи їх. Крім того, кальцій бере участь у формуванні зв'язків між вітамін К- залежними факторами та фосфоліпідними мембранами. Він також сприяє активації фактора XIII та утворенню зв'язку між фактором VIIa та тканинним фактором, прискорюючи процес утворення та стабілізації фібринового згустка. Крім того, він обмежує протеоліз фібриногену і фібриноплазміну, захищає фібриноген від температурної денатурації та стабілізує структуру багатьох білків гемостазу та бере участь у процесах активації тромбоцитів [34].

Первинні антикоагулянти є природними та завжди присутні в організмі, тоді як вторинні формуються під час функціонування системи гемостазу. Обидва типи регулюють активність факторів згортання, проте вторинні виконують цю функцію через принцип оберненого зв'язку [6].

Доцільно проводити первинну або вторинну профілактику тромбозів і тромбоемболій, основна мета якої є запобігання виникненню флеботромбозів, обмеження поширенню тромбозу, розчинення тромбів та запобігання їх повторному виникненню. Для антитромботичної терапії використовують сучасні препарати: антиагреганти, тромболітики, прямі та непрямі антикоагулянти. У таблиці 1.2 наведено перелік первинних антикоагулянтів, дію яких вважають встановленою [6].

Таблиця 1.2

## Механізми дії антикоагулянтів

<b>Антикоагулянти</b>	<b>Механізми дії</b>
Тромбомодулін	Рецепторний білок тромбоцитів, блокуючий тромбін, утворює комплекс із тромбіном та разом з ним блокує протеїни С та S
Інгібітор тканинного шляху згортання (ТАFІ)	Інгібітор комплексу ТФ-ФVІІа-ФХа-Са <sup>2+</sup>
Антитромбін	Прогресивно діючий інгібітор тромбіну, фактора Ха та меншою мірою інших факторів згортання крові. Плазмовий кофактор гепарину та пентасахаридів
Гепарини, пентасахариди	Кофактор антитромбіну, перетворює антитромбін в антикоагулянт швидкої дії
Кофактор гепарину ІІ	Створює комплекс із гепарином, має високу активність у плазмі крові з низьким вмістом антитромбіну
Протеїн С	Інгібітор активованих факторів V та VIII, у комплексі з протеїном S активує фібриноліз
Протеїн S	Кофактор протеїну С
Протеїн Z	Кофактор інгібітора протеїназ, пов'язаних із протеїном Z (ZPI), пришвидшує розщеплення фактора Ха за допомогою ZPI в 1000 разів
Кофактор інгібітора протеїназ,	Інгібітор факторів Ха та XI

<u>пов'язаних із протеїном Z (ZPI)</u>	
$\beta_2$ -глікопротеїн I	Мембранний глікопротеїд, неспецифічний інгібітор факторів X та II
Аннексин V	Мембранний глікопротеїд, що блокує взаємодію активованих факторів згортання на фосфоліпідних мембранах
$\alpha_2$ -макроглобулін, $\alpha_1$ -антитрипсин	Неспецифічні протеази зі слабкою антикоагулянтною дією

### 1.3.2. Механізми зсідання крові

У згортанні крові беруть участь різні компоненти, такі як фактор Віллебранда, прекалікреїн-калікреїн, високомолекулярний кініноген – фактор Фітджеральда, який сприяє активації XII фактора [11].

Процес згортання крові включає три фази: утворення протромбінази, утворення тромбіну та утворення фібрину. Активація першої фази відбувається за трьома механізмами, включаючи внутрішній шлях активації протромбінази.

При ушкодженні судинної стінки, вивільняється колаген до якого приєднуються тромбоцити, спричиняючи ферментативні процеси на їхніх мембранах.

Калікреїн, високомолекулярний кініноген активує XII фактор (фактор Хагемана) запускаючи ланцюгові реакції, які включають XI та IX фактори (антигемофільний глобулін В або Крістмас фактор) – IXа фактор та VIII (антигемофільний глобулін А) за участю IV фактора ( $\text{Ca}^{2+}$ ) і фосфоліпідів, разом з X фактором (фактор Стюарта-Прауера) активуються, переходячи в активну форму – протромбіназу [13; 30].



Пошкодження стінки судин симулює активація протромбінази зовнішнім шляхом. Цей процес включає виділення міжклітинної рідини з іонами  $\text{Ca}^{2+}$ , фосфоліпідами з мембрани клітин та тромбопластином, він же III фактор. Фактор III активує фактор VII (проконвертин), що перетворюється в активний конвертин. За участю факторів III і IV відбувається активація IX фактора (антигемофільний глобулін В. Фактор IX та фактор VIII (антигемофільний глобулін А) взаємодіють, а в присутності фактора IV ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та фосфоліпідів (фосфоліпіди надходять з мембрани тромбоцита) активується фактор X (фактор Стюарта-Прауера) – протромбіназа [10 ; 30].

Патологічний механізм, що залучає моноцити –макрофаги, спричиняється впливом на них факторів, таких як токсини бактерій, імунні комплекси, що виникають неправильно, комплементарна система та продукти некрозу тканин. Активна протромбіназа швидко вивільняється із макрофагів, тим самим завершуючи першу фазу [13].

У другій фазі формування тромбіну, активний фактор X (протромбіназа) разом з фактором V (проакцелерин), іонами  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфоліпідами утворюють протромбін (фактор II) сприяючи його безпосередньому перетворенню у тромбін [ 30; 34] .

У третій фазі відбувається утворення фібрину. Тромбін в присутності іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфоліпідів впливає на фібриноген (фактор I), подрібнюючи його молекули та сприяючи перетворенню на мономер фібрину (розчинна форма фібрину); під дією фібринази (фактор XIII) молекули мономеру фібрину, разом із  $\text{Ca}^{2+}$  та фосфоліпідами взаємодіють, утворюючи попереківі та поздовжні зв'язки, перетворюючись у нерозчинний полімер фібрину (фібрин I) , який стане основою згустку [23 ; 30].

#### **1.4. Роль тромбоцитів у згортанні крові**

Тромбоцити – це маленькі без'ядерні фрагменти цитоплазми, що утворюються під час організації цитоплазми мегакаріоцитів, гігантських клітин кісткового мозку. Коли тромбоцитів не вистачає у крові або вони витрачаються

швидко через крововтрату, відбувається відшнування частинок від молодших клітин, утворених мегакаріоцитами. Це призводить до появи великих клітин з базофільною цитоплазмою та деякою зернистістю в кровотоці.

Функції тромбоцитів залежать від зрілості мегакаріоцитів, з яких вони походять. У зрілих мегакаріоцитах процеси проходять швидше та інтенсивніше, що впливає на функціональні властивості тромбоцитів [2].

Тромбоцити мають неправильну круглясту форму з діаметром 1–4 мкм, товщиною 0,5 – 0,75 мкм і розташовані у селезінковому пулі та кровоносному руслі. Кожного дня утворюється близько 40 тис. тромбоцитів, зниження їх кількості < 80 Г/л може викликати кровоточивість; ризик зростає при рівні < 20 Г/л, а підвищення понад 800 Г/л насамперед збільшує ризик тромбозів.

Крім того, якісний склад тромбоцитів, наявність інгібіторів та розлади в системі гемостазу визначають їхні функціональні характеристики. Тривалість циркуляції тромбоцитів у крові становить 7–10 днів, а після спленектомії цю функцію бере на себе печінка [4].

Тромбоцити оточені глікокаліксом, який є аморфним та містить сіалові кислоти. Це перешкоджає взаємодії тромбоцитів з ендотелієм, а також процесам адгезії та агрегації тромбоцитів.

У глікокаліксі, що утворюється на етапі мегакаріоцита, вбудовані глікопротеїди – рецептори, такі як GPIa-IIa(колаген-рецептор), GPIb(рецептор до фактора Віллебранда), GPIc-IIa(фібронектин- і ламінін-рецептори), GPIIb-IIIa (тромбоспондин-рецептор), GMP – чинник, який обумовлює прикріплення тромбоцитів до гранулоцитів і моноцитів; GPV- речовина, на яку діє тромбін.

Канали плазмолеми та інвагінації створюють поверхневу сітку, що проникає всередину тромбоцита. Саме це збільшує активну поверхню тромбоцита, сприяє їх взаємодії із оточуючим середовищем і допомагає переміщенню вмісту тромбоцитарних ран по поверхні тромбоцита [26].

Пошкодження судин, що викликає відкриття субендотеліальних структур, спричиняє активацію системи гемостазу, включаючи тромбоцити (рис. 1.6) [1].

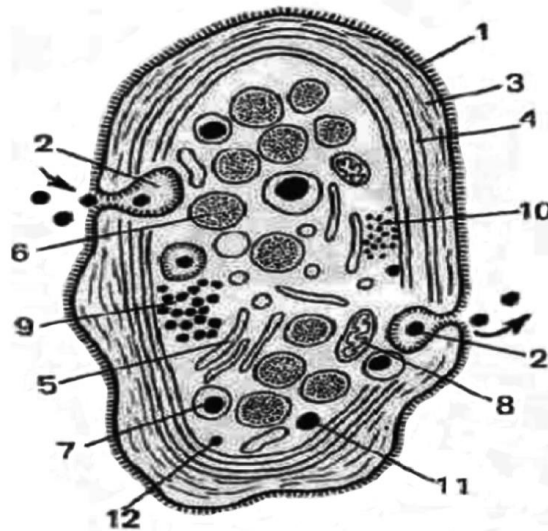


Рис. 1.6. Схема будови тромбоцита [6]. \*Примітки: 1 – оболонка, 2 – відкрита система каналців, 3 – активовані філаменти, 4 – мікротрубочки, 5 – щільна тубулярна система, 6, 7, 9, 10 – гранули, 8 – мітохондрії, 11 – лізосоми, 12 – пероксисоми.

У просторі під мембарною є актинові і міозинові філаменти, які утримують дископодібну форму тромбоцита та змінюють її при активації. Під час активації утворюються псевдоподії, що полегшують процес аглютинації. Також тут присутній скоротливий білок – тромбостенін [6].

У цитоплазмі тромбоцитів розташований гранулярний апарат, складається з білкових  $\alpha$ -гранул. Ці гранули включають:

- Оригінальні білки тромбоцитів, такі як фактор 4 тромбоцитів (PF4),  $\beta$ -тромбоглобулін, адгезивні білки – vWF, фібронектин, вітронектин, тромбоспондин.
- Білки системи гемостазу – фібриноген, фактори зсідання V і XI, PAI, антигепариновий чинник, протеїн S, HMWK,  $\alpha_2$  – макроглобулін, P- селектин. Фібриноген, що міститься в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитів, становить приблизно 3% від плазмового пулу. Проте його внесок у процес агрегації тромбоцитів, ймовірно, порівняно із значенням фібриногена в плазмі, може бути важливішим (рис. 1.7).

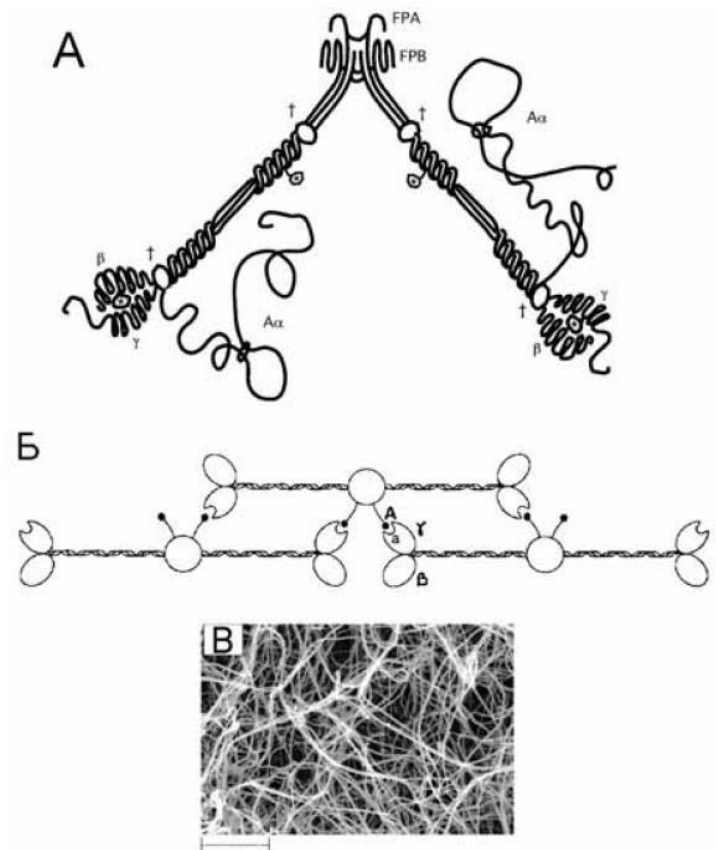


Рис. 1.7. Схематичний устрій молекули фібриногену. Фібриноген і фібриновий згусток [6].

Мітогенні фактори – PDGF, фактор росту ендотеліальних клітин тромбоцитарного походження PDECGF. В кожній клітині знаходиться приблизно тисяча молекул PDGF, що виступає потужним фактором, стимулюючи відновлення пошкоджених тканин.

Рецептори для PDGF в судинній стінці розташовані на фібробластах і гладких м'язових клітинах. PDGF сприяє проліферації цих клітин та підвищує вироблення глікозаміногліканів, колагену та інших компонентів сполучної тканини [35].

Також в цих гранулах містяться щільні δ- гранули, що вивільняють різні речовини, такі як АДФ, АТФ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , серотонін, антиплазмін, адреналін, гістамін. Лізосоми і пероксисоми у цитоплазмі вивільняють кислі гідролази і каталази [30; 37].

PF4 відіграє ключову фізіологічну роль, виконуючи різноманітні функції. В першу чергу, функціонує, як нейтралізатор гепарину, взаємодіючи з антитромбіном та заважаючи його впливу. Внаслідок цього відзначається підвищення прокоагулянтного потенціалу та ускладнення утворення тромбіну.

Крім того, PF4 викликає хемотаксис нейтрофілів і моноцитів, активує фібробласти і також взаємодіє, як проагрегант [4]

Під час активації тромбоцитів, реакція вивільнення із гранул відіграє визначальну роль у формуванні агрегатів та створенні гемостатичного згустка. При дефектах тромбоцитів, які впливають на цю реакцію, як у тромбоцитопатіях, різні види кровоточивості можуть бути зумовлені відсутністю чи порушенням цього процесу, що призводить до розвитку синдрому сірих тромбоцитів.

Утворення первинного тромбоцитарного затвору у місці пошкодження судин розгортається через три етапи. На першому етапі тромбоцити прилипають до субендотеліальних структур. На другому етапі ці тромбоцити активуються, вивільняючи медіатори з гранул зберігання. Третій етап включає агрегацію тромбоцитів[8].

Завдяки складній організації, тромбоцити можуть контролювати різні фізіологічні функції. Гемостатична функція забезпечується через адгезію та агрегацію, за участю тромбоцитарних факторів.

Ангіотрофічна функція включає участь тромбоцитів у підтриманні нормальної структури та функції мікросудин. У нормальних умовах ендотелій поглинає 35 Г/л тромбоцитів із кожного літра крові за добу, що становить приблизно 15% циркулюючих тромбоцитів. Відсутність «підгодовування» ендотелію тромбоцитами може призвести до пропускання еритроцитів через судинну стінку та виникнення сітчастих крововиливів. Фактор росту тромбоцитів сприяє регенерації шляхом стимуляції зростання ендотеліальних та гладких м'язових клітин судинної стінки [5].

Тромбоцити виконують транспортну функцію, переміщуючи у гранулах АДФ, ферментів та серотонін. Фагоцитарна функція тромбоцитів полягає в здатності поглинати віруси та імунні комплекси. Вазоспастична здатність

включає вивільнення вазоактивних речовин, таких як: серотонін, катехоламін,  $\beta$ -тромбомодулін, а також участь у процесах зсідання крові та регуляції фібринолізу[41].

Утворення тромбоцитарного тромбу визначається, як первинний судинно–тромбоцитарний гемостаз[9].

### **1.5. Зміни гемостазу в умовах дії різних факторів**

Оскільки гемостаз є частиною загального механізму регуляції, його реакції піддані впливу різноманітних факторів, як екзогенних, так і ендогенних. Ці фактори включають фізичні навантаження, харчові звички, конституційні особливості, стрес, приховані захворювання, прийом препаратів, які впливають на гемостаз, а також шкідливі звички, такі як тютюнопаління, зловживання алкоголем та наркозалежність. Ці фактори стають додатковими причинами варіабельності реакцій утворення тромбів та розчинення їх [25; 36].

У нормі гемостаз зберігає стабільність при різноманітній активності його компонентів. Проте, якщо виникає великий дисбаланс цих компонентів, може виникнути порушення, проявляючись або підвищеною кровоточивістю, або збільшеною схильністю до тромбоутворення, або ж обома цими проявами одночасно[31; 41].

Посилена кровоточивість є характерним симптомом геморагічних захворювань та діатезів. Теоретично геморагічні прояви можуть виникнути внаслідок дефіциту прокоагулянтів або надлишку антикоагулянтів, у той час як тромботичні явища, навпаки. Проте, на практиці, зазвичай виникають більш складні ситуації.

Наприклад, патологічне зниження активності фібринолізу чи значне підвищення активності факторів зсідання крові не завжди спричиняють тромбози і зниження активності фактору XII або висока активність АТ III можуть не виявитися клінічно у вигляді кровоточивості [31; 38].

Патологічні стани, які не прямо впливають на систему зсідання крові, змінюють її показники. Дослідження показали, що у пацієнтів з остеоартрозом

спостерігаються порушення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та активованого часу рекальцифікації (АЧР) , що свідчить про переважання гіперкоагуляції та збільшення ризику тромбозів, а також зростання вмісту розчинних фібринмономерних комплексів. Згортання крові активується, що може вказувати на збільшений ризик утворення тромбів у судинах [2; 38].

На сучасному етапі наукової думки вважається, що підвищений рівень фібриногену у плазмі може бути індикатором можливих ускладнень в судинах, таких як атеросклероз. Таким чином, коли фібриноген у плазмі збільшується, що є VII фактором згортання крові, ризик розвитку серцево – судинних проблем стає вищим, ніж у випадку підвищення рівня холестерину [42].

Концентрація фібриногену корелює з проявами периферичного атеросклерозу та є підтвердженим фактором ризику гострого інфаркту міокарда. Дослідження показують, що фібриноген служить маркером високого ризику не лише для інфаркту, а й інсульту. Таким чином, рівень фібриногену вказує на можливий ризик ускладнень.

Цікавим фактом є географічна різниця в показниках рівня фібриногену, для прикладу: в Японії він значно нижчий ніж у США. Рівень фібриногену також залежить від способу життя, значно вищий у курців і досліджено, що відмова від паління знижує його рівень. Також високий рівень цього показника спостерігається у людей похилого віку обох статей, при ускладненні цукровим діабетом, при надмірній вазі, підвищеному тиску та холестерину. Фізична активність зменшує його рівень, а регулярний прийом аспірину може знизити його у пацієнтів [27; 36].

Зміни концентрації фібриногену виявляють цікавий аспект – їх залежність від пори року, особливо помітна у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Останні дослідження підтверджують взаємозв'язок концентрації фібриногену із вагою, курінням, вживанням алкоголю та статтю [28].

Вивчено суттєві зміни у гемостазі внаслідок порушень функцій печінки. Гепатоцелюлярна недостатність викликає зниження синтезу компонентів гемостазу через запальне ураження печінки. Порушення вторинного гемостазу з

нестачі антикоагуляційної активності може призвести до системних порушень гемодинаміки та мікроциркуляції [4; 6; 3].



## РОЗДІЛ 2

### ОРГАНІЗАЦІЯ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Організація дослідження**

Дослідження проводили у Волинському національному університеті імені Лесі Українки на базі медичного факультету. Для експериментального дослідження було відібрано 28 студентів другого курсу спеціальності «Фізична терапія, ерготерапія», галузь знань «Охорона здоров'я». Усі досліджувані на момент обстеження були здорові. Особи із хронічними захворюваннями крові в експерименті участі не брали.

Усі дослідження проводились за згодою студентів. Матеріал отримували згідно правил асептики та антисептики на лабораторних заняттях. Забір матеріалу проводив фахівець з лабораторної діагностики. Проводилось дослідження судинно – тромбоцитарного гемостазу: визначали тривалість капілярної кровотечі та проводили оцінку ефективності судинної регуляції при ортостатичній пробі. Отримані дані оброблялися згідно методів варіаційної статистики у програмі Excel.

#### **2.2. Визначення тривалості кровотечі . Методика проби Дюке**

Визначення тривалості кровотечі за методикою Дюке – це дослідження, яке вказує на швидкість зупинки капілярної кровотечі. Цей метод оцінює стан кровоносних судин, їх гнучкість, реакцію на травматичні ушкодження та функцію тромбоцитів [3].

Продезінфікувавши шкіру безіменного пальця, робили прокол на глибину 3 – 4 мм, час починали вимірювати з моменту виникнення першої краплі крові. Кожні 15 с знімали фільтрувальним папером краплі крові, які виступили з рани самостійно. Необхідно виконувати цю процедуру з уважністю, щоб уникнути пошкодження в місці проколу та подовження тривалості кровотечі. Вимірювання часу завершували лише у випадку відсутності слідів крові при наступному накладанні фільтрувального паперу.

*Оцінювання результатів:* норма становить від 2 хв до 5 хв, що залежить від індивідуальних особливостей організму людини [4].

Час кровотечі може бути подовжений при тромбоцитопатії, тромбоцитопенії, при отруєнні фосфором, лейкозі, геморагічному діатезі, хворобі Віллебранда, гіпофібриногенемії, після вживання аспірину, а також інших дезагрегантів [40].

Лабораторне дослідження тривалості кровотечі за методикою Дюке призначається у випадках важких патологій печінки, варикозної хвороби вен, схильності до тромбоутворення, наявності синців при невеликому механічному впливі, аутоімунних системних захворювань, планового обстеження перед оперативним втручанням та перед плануванням вагітності.

Зупинка кровотечі після ушкодження шкірних покривів або слизової оболонки відбувається через активацію системи згортання, включаючи первинний гемостаз, гемокоагуляцію, коагуляцію, плазмовий гемостаз і вторинний гемостаз. Цей процес призводить до утворення фібрину, на якому накопичуються тромбоцити, формуючи тромб [36].

У певних випадках може відбутися відхилення у процесі згортання, що призводить до подовження часу зупинки кровотечі. Зменшення тривалості гемостазу переважно вказує на можливі недоліки у методиці дослідження, а в окремих випадках може бути пов'язане з підвищеною спастичністю кровоносних судин [1; 2].

### **2.3. Ортостатична проба**

Для вивчення регуляторних гемодинамічних реакцій на зміну положення тіла вимірюють частоту серцевих скорочень та артеріальний тиск, через певні інтервали часу після зміни положення тіла [42].

Оцінка результатів ортостатичної проби ґрунтується на АТ<sub>д</sub>. Гемодинамічну реакцію вважають нормальною, якщо через 10 хв після переходу у вертикальне положення АТ<sub>д</sub> зменшується на 5 мм.рт.ст., а АТ<sub>с</sub> змінюється в межах  $\pm 5\%$ . ЧСС в середньому збільшується на 30% [12].

При гіпердіастолічній ортостатичній гіпотензії спостерігається патологічне відхилення у 80 - 85% випадків. АТ<sub>д</sub> зростає на більше ніж 5 мм. рт. ст., а АТ<sub>с</sub> знижується ще більше.

Велике збільшення ЧСС та зменшення СОК відзначаються разом із підвищенням АТ<sub>д</sub>, обумовленого вираженим стисненням резистивних судин. Центральна роль у цьому типі реакцій відводиться активації симпатичної нервової системи.

У випадку гіподіастолічної ортостатичної гіпотензії спостерігається одночасне зниження АТ<sub>с</sub> і АТ<sub>д</sub>. Помірне зниження АТ<sub>п</sub>, ЧСС практично не змінюється, а СОК помірно зменшується. Зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у цьому випадку пов'язані зі слабким підвищенням тону симпатичної нервової системи [21; 27].

### **2.3.1. Проба з фізичним навантаженням**

Дослідження студентів проводили в експериментальному положенні, розділивши учасників на підгрупи. Спочатку вимірювали показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у положенні стоячи у стані спокою.

Потім досліджувані приймали горизонтальне положення, після трьох-хвилинного лежання на спині вимірювали артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень. Пізніше учасники повільно вставали і після 1,5 хв, 3 хв, 5хв визначали показники тиску та частоти серцевих скорочень. Повторювали дослід відповідно до попереднього алгоритму, але виконували швидку зміну положення тіла з горизонтального у вертикальне.

Зібрані дані фіксували у відповідну таблицю для обробки результатів (табл. 2.1).



На 0–4	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50
5–8	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45
9–12	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40
13–16	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35
17–20	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
21–24	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25
25–28	70	5	0	55	50	45	40	35	30	25	20
29–32	65	0	5	0	5	0	5	0	5	20	15
33–36	60	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0
37–40	55	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5
41–44	50	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0

Оцінка результатів. У здорових підлітків і дорослих осіб, коли вони переходять з лежачого у вертикальне положення, спостерігається збільшення частоти серцевих скорочень на 5–10 ударів за хвилину, а систолічний тиск зростає на 4–10 мм. рт. ст. Такий реакційний тип вважається нормотонічним і оцінюється індексом від 85–100, що вказує на сприятливий стан серцево–судинної системи.

При прискоренні пульсу та зниженні систолічного тиску при зміні позиції тіла, характеризується дистонічним типом реакції, що вважається небажаним. Найбільш високі показники індексів від 100 до 85 вважаються оптимальними, від 84 до 75 – допустимими.

Показники нижче вважаються несприятливими і можуть вказувати на наявність аномалій у серцево–судинній системі та обмежену можливість фізичних навантажень. Функціональний стан серцево–судинної системи

оцінюється за такими показниками: у нормі, після фізичного навантаження частота серцевих скорочень повинна зростати на 6–8 ударів за 10 секунд. У осіб із тренуваним станом, лише на 1–2 удари.

Коли частота серцевих скорочень збільшується більше ніж на 8 ударів за 10 секунд, свідчить про патологічну реакцію серцево – судинної системи на фізичне навантаження. Відновлення нормальної частоти серцевих скорочень повинно спостерігатися протягом другої хвилини. Одночасно з нормалізацією частоти серцевих скорочень також відбувається відновлення артеріального тиску [5]. Реакцію серцево–судинної системи рекомендується оцінювати за схемою Летунова:

- Нормотонічний тип реакції характерний для здорових осіб без тренувань та для високотренованих спортсменів. При цьому спостерігається помірне збільшення ЧСС не більше 8 ударів за 10 секунд, супроводжується підвищенням  $AT_c$  та не зміненим або зменшеним  $AT_d$ ,  $AT_n$  при цьому підвищується. Час відновлення ЧСС та артеріального тиску не перевищує 3 хвилини.
- Гіпертонічний тип реакції спостерігається у гіпертоніків і осіб похилого віку з атеросклерозом, також може виникати у молодих спортсменів внаслідок інтенсивних тренувань з великим навантаженням. Функціональна проба призводить до значного прискорення пульсу та значного підвищення  $AT_c$  до рівня 180 – 200 мм. рт. ст.  $AT_d$  лишається стабільним або слабо збільшується. Пульсовий тиск зростає за рахунок значного підвищення максимального тиску.
- Астенічний тип реакції виявляється при недостатніх функціональних можливостях серця, перенапруженні або ураженні міокарда. Після фізичного навантаження спостерігається помітне прискорення пульсу, незначне підвищення  $AT_c$  іноді він не змінюється або навіть знижується.  $AT_d$  підвищується, а  $AT_n$  зменшується. У такому випадку відновлення ЧСС та артеріального тиску відбувається дуже повільно.

- Дистонічний тип реакції спостерігається при вегетосудинних порушеннях, неврозах, а також у спортсменів у стані перетренованості. Цей тип реакції відзначається значним прискоренням пульсу, інтенсивним підвищенням АТ<sub>с</sub> іноді до 200 – 220 мм. рт. ст., а при падінні АТ<sub>д</sub> до нуля, характерні особливості включають феномен безкінечного тону та уповільнене відновлення ЧСС та артеріального тиску.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У роботі досліджували тривалість кровотечі за методикою Дюке у досліджуваних чоловічої та жіночої статі та з різним типом судинної регуляції (дистоніки та нормотоніки).

Для визначення типу судинної регуляції та рівня адаптації серцево-судинної системи виконували ортостатичну пробу з вимірюванням частоти серцевих скорочень та артеріального тиску у вертикальному та горизонтальному положеннях тіла, а також після повільного та швидкого переведення положення тіла з горизонтального у вертикальне.

Загалом було виявлено, що тривалість кровотечі в загальній вибірці в середньому становить  $108,37 \pm 14,51$  с. Цей показник є нижчим від норми, може свідчити про дегідратацію організму, підвищену в'язкість крові тощо.

Аналіз індивідуальних значень цього параметра показав, що в одного досліджуваного тривалість кровотечі перевищувала норму, тільки у 21 % досліджуваних відповідає, а у решти була нижчою від норми.

#### **3.1. Статеві особливості досліджуваних показників**

Досліджували статеві особливості тривалості кровотечі за допомогою проби Дюке. Встановили, що цей показник у досліджуваних жіночої статі був нижчим, ніж у чоловіків і становив відповідно  $107,38 \pm 16,58$  с та  $109,82 \pm 29,80$  с ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 3.1).





Рис. 3.1. Середні показники часу кровотечі за пробою Дюке (статевий аспект).

Аналізували адаптаційні можливості серцево-судинної системи за допомогою ортостатичної проби. Досліджували динаміку частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного тиску в положенні стоячи (контроль), лежачи, після повільної та швидкої зміни положення тіла.

У загальній вибірці спостерігали наступну динаміку частоти серцевих скорочень. У положенні стоячи середній показник ЧСС становив  $81,58 \pm 2,29$  уд/хв, при переведенні тіла у горизонтальне положення ЧСС знизилась до  $72,50 \pm 2,70$  уд/хв у зв'язку з перерозподілом крові та зменшенням потреби серцевого м'яза штовхати кров під високим тиском до верхньої частини тіла.

Після повільного переведення положення тіла у вертикальне, спостерігали компенсаторні реакції, які проявлялись зокрема у зростанні ЧСС через 1,5 хв, 3 хв, 5хв після зміни положення тіла ( $77,70 \pm 2,44$ ;  $80,95 \pm 3,33$ ;  $78,91 \pm 2,59$  уд/хв відповідно).

Після швидкої зміни положення тіла компенсаторні реакції з боку ЧСС були не настільки чіткими ( $79,69 \pm 3,45$ ;  $75,08 \pm 3,39$ ;  $74,75 \pm 3,35$  відповідно) (рис. 3.2).

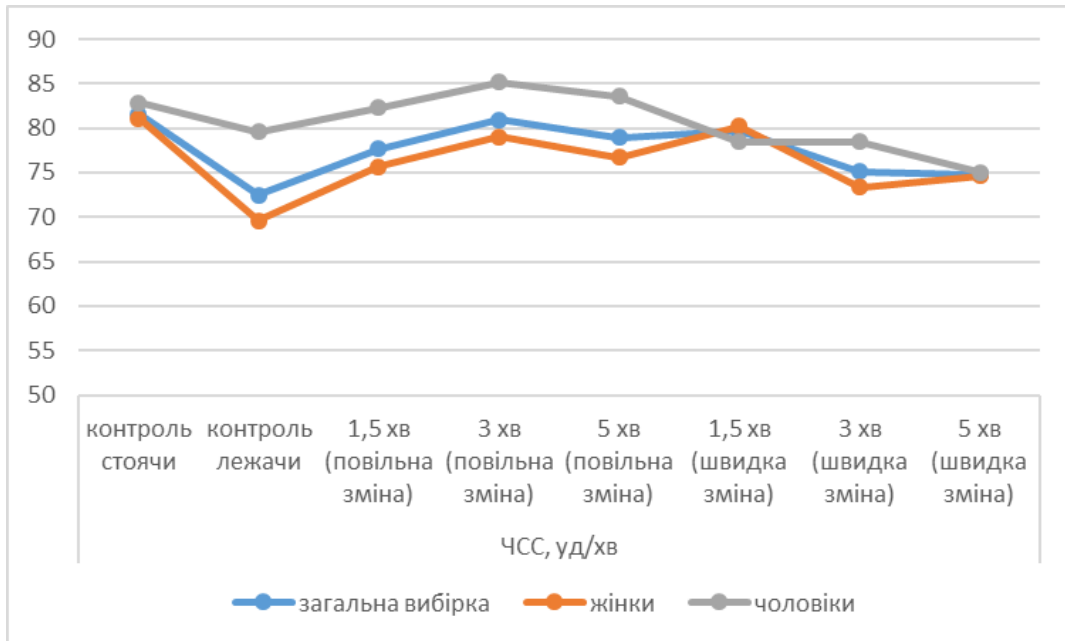


Рис. 3.2. Динаміка частоти серцевих скорочень під час виконання ортостатичної проби (статевий аспект).

У жінок спостерігали схожі із загальною вибіркою тенденції. Так у положенні стоячи середній показник ЧСС становив  $81,06 \pm 2,53$  уд/хв, при зміні положення тіла у горизонтальне ЧСС знизилась ( $69,59 \pm 2,84$  уд/хв). Після повільного переведення тіла у вертикальне, спостерігали компенсаторні реакції з боку серцево-судинної системи, які проявлялися зростанням ЧСС через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв після зміни положення тіла ( $75,69 \pm 2,46$ ;  $79,00 \pm 4,06$ ;  $76,73 \pm 2,41$  уд/хв відповідно).

Слід зазначити, що після швидкої зміни положення тіла спостерігався різкий підйом показника ЧСС ( $80,22 \pm 6,58$ ;  $73,38 \pm 4$ ;  $74,63 \pm 3,8$  уд/хв відповідно) (рис. 3.2).

У чоловіків спостерігали більш виражене зростання ЧСС в порівнянні із загальною вибіркою. У положенні стоячи середній показник ЧСС становив  $82,86 \pm 5,22$  уд/хв, при переведенні тіла у горизонтальне положення ЧСС знизилась ( $79,57 \pm 5,60$  уд/хв).

Після повільного переведення положення тіла у вертикальне спостерігали

зростання ЧСС через 1,5хв, 3 хв, 5хв після зміни положення тіла ( $82,29\pm 5,68$ ;  $85,14\pm 5,95$ ;  $83,57\pm 6,30$  уд/хв відповідно) (рис. 3.2).

Аналізуючи динаміку частоти серцевих скорочень під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали виражене зростання середнього показника ЧСС в осіб чоловічої статі в порівнянні з цим же показником у осіб жіночої статі.

Виражені зміни ЧСС спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла на 1,5хв, 3 хв, 5хв функціональної проби. Показник систоличного тиску у загальній вибірці (середнє значення становило  $119,25\pm 2,04$  мм рт. ст.) при зміні положення тіла у горизонтальне знижувався до  $115,67\pm 1,90$  мм рт. ст. Після повільного переведення положення тіла у вертикальне спостерігали зниження СТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв після зміни положення тіла ( $114,09\pm 2,56$ ;  $116,05\pm 2,42$ ;  $113,64\pm 2,01$  мм рт. ст. відповідно). Така динаміка свідчить про загалом низький рівень адаптації серцево-судинної системи та потребує більш детального аналізу з поділом досліджуваного контингенту на групи, які б урахували різний рівень адаптації ССС при ортостатичній пробі (рис. 3.3).

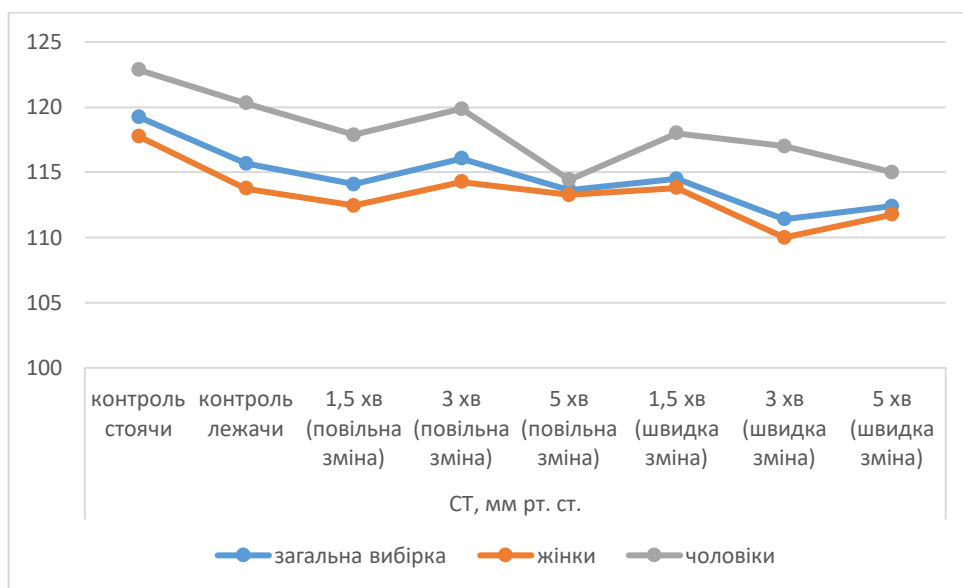


Рис. 3.3. Динаміка систолічного тиску під час виконання ортостатичної проби (статевий аспект).

У жінок спостерігали схожі тенденції із загальною вибіркою. У положенні стоячи середній показник СТ становив  $117,76 \pm 2,62$  мм рт. ст., при зміні положення тіла у горизонтальне СТ знизився ( $113,76 \pm 2,19$  мм рт. ст.).

Після повільного переведення тіла у вертикальне, спостерігали зниження показника СТ після зміни положення тіла ( $112,44 \pm 3,53$ ;  $114,27 \pm 3,07$ ;  $113,27 \pm 2,81$  мм рт. ст. відповідно). Варто зазначити, що після швидкої зміни положення тіла середній показник СТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв також у цій групі знизився ( $113,80 \pm 4,90$ ;  $110,00 \pm 7,07$ ;  $111,75 \pm 2,83$  мм рт. ст. відповідно) (рис.3.3).

У чоловіків спостерігали виражене зростання СТ в порівнянні із загальною вибіркою. У положенні стоячи середній показник СТ становив  $122,86 \pm 2,64$  мм рт. ст., при переведенні тіла у горизонтальне положення СТ знизився до  $120,29 \pm 3,36$  мм рт. ст.

Після повільного переведення положення тіла у вертикальне спостерігали зниження СТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв після зміни положення тіла ( $117,86 \pm 2,14$ ;  $119,86 \pm 3,72$ ;  $114,43 \pm 2,20$  мм рт. ст. відповідно) (рис.3.3). Така динаміка показника систолічного тиску у досліджуваних чоловічої статі є більш сприятливою, ніж у жінок, однак недостатньою для високого рівня адаптації серцево-судинної системи.

Провівши аналіз даних динаміки систоличного тиску під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали виражене зростання середнього показника СТ в осіб чоловічої статі відповідно з аналогічним показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ЧСС спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла на 1,5хв, 3 хв, 5хв функціональної проби.

Середнє значення діастолічного тиску у загальній вибірці становив  $69,70 \pm 3,84$  мм рт. ст.; при зміні положення тіла у горизонтальне спостерігали зростання показника ДТ ( $69,91 \pm 2,61$  мм рт. ст.). Після повільного переведення положення тіла у вертикальне спостерігали зниження ДТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв

після зміни положення тіла ( $66,86 \pm 1,90$ ;  $65,24 \pm 2,31$ ;  $65,38 \pm 1,97$  мм рт. ст. відповідно) (рис. 3.4).

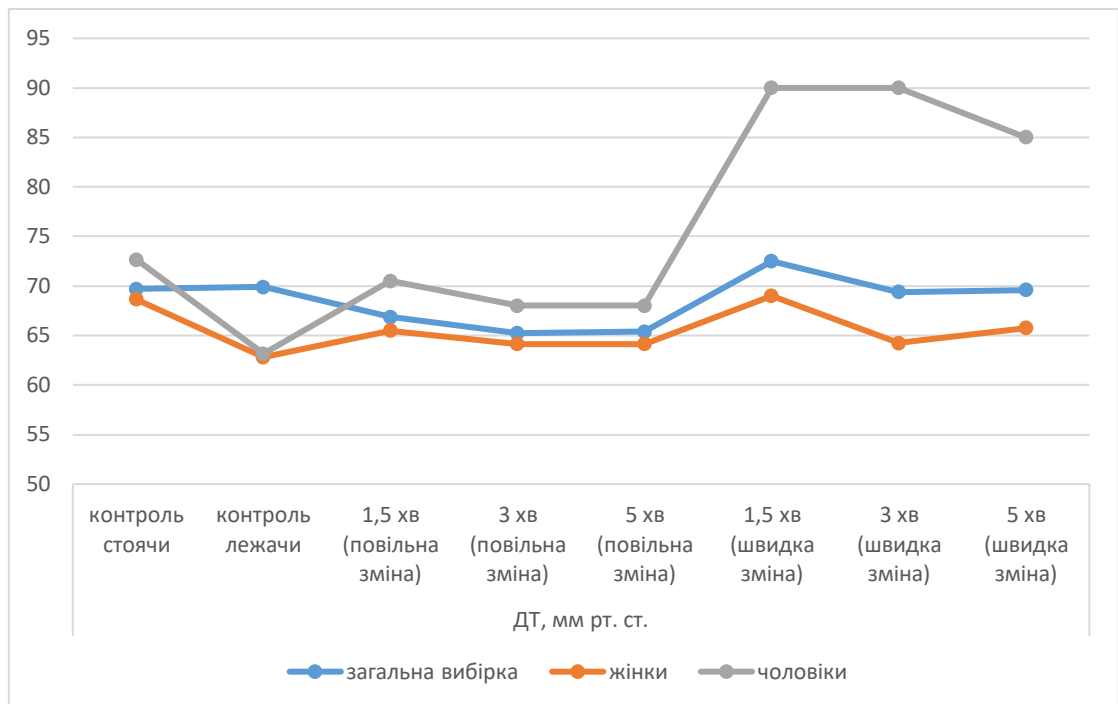


Рис. 3.4. Динаміка діастолічного тиску під час виконання ортостатичної проби (статевий аспект).

У положенні стоячи у жінок середній показник ДТ становив  $68,65 \pm 4,81$  мм рт. ст.; при зміні положення тіла у горизонтальне ДТ знизився ( $62,82 \pm 2,68$ ). Після повільного переведення тіла у вертикальне, спостерігали зниження показника ДТ після зміни положення тіла до  $65,50 \pm 1,97$ ;  $64,13 \pm 2,33$ ;  $64,33 \pm 2,33$  мм рт. ст. відповідно. Після швидкої зміни положення тіла середній показник ДТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв знизився ( $69,00 \pm 4,58$ ;  $64,25 \pm 3,07$ ;  $65,75 \pm 3,15$  відповідно). (рис.3.4).

У чоловіків спостерігали виражене зростання ДТ в порівнянні із загальною вибіркою. У положенні стоячи середній показник ДТ становив  $72,67 \pm 6,04$  мм рт. ст., при переведенні тіла у горизонтальне положення ДТ знизився ( $63,17 \pm 7,03$  мм рт. ст.). Після повільного переведення положення тіла у вертикальне спостерігали зниження ДТ через 1,5хв, 3 хв, 5хв після зміни положення тіла ( $70,50 \pm 4,57$ ;  $68,00 \pm 5,89$ ;  $68,00 \pm 3,83$  мм рт. ст. відповідно) (рис.3.4).

Провівши аналіз даних динаміки діастолічного тиску під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали схожість динаміки середнього показника ДТ, а саме зниження, при переведенні тіла в осіб чоловічої статі відповідно з цим же показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ДТ спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне на 5хв функціональної проби.

### 3.2. Особливості судинної регуляції в осіб з різним часом кровотечі за Дюке

Виконували поділ досліджуваних на групи за показником тривалості кровотечі за Дюке. До першої групи увійшли досліджувані з часом кровотечі в межах норми (ЧК норма), до другої – з часом нижче від норми (ЧК нижче норми). Слід зазначити, що середній час кровотечі за Дюке у цих групах відповідно становив  $72,4 \pm 5,07$  с та  $186,33 \pm 20,31$  с ( $p \leq 0,05$ ). Досліджували особливості адаптаційних реакцій серцево-судинної системи у цих групах під час виконання ортостатичної проби (рис. 3.5.).

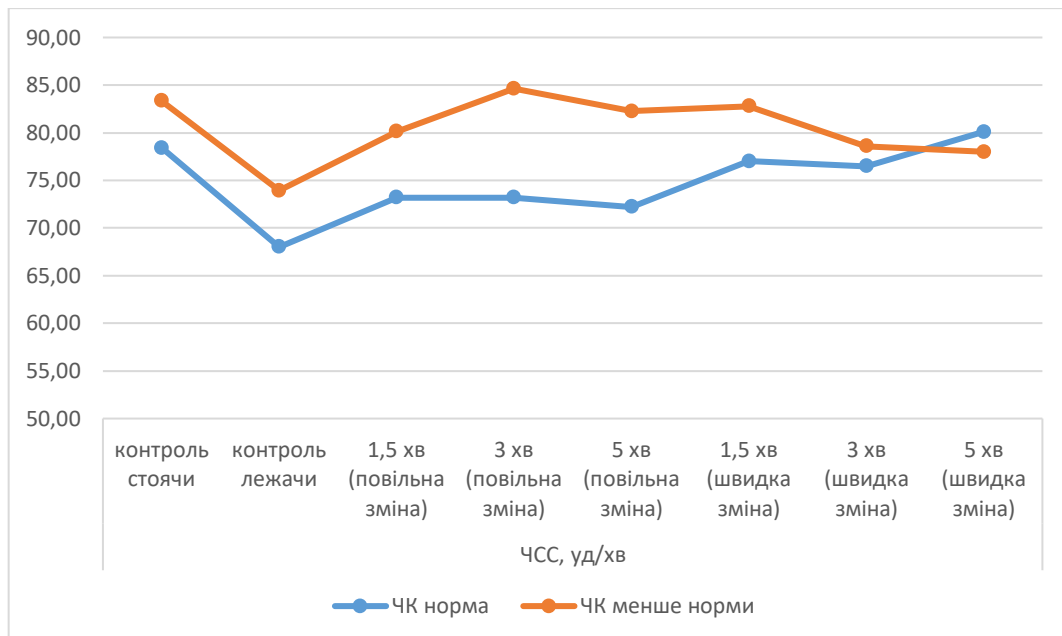


Рис. 3.5. Динаміка частоти серцевих скорочень під час виконання ортостатичної проби в осіб з різною тривалістю кровотечі.

Встановили, що ЧСС (ЧК норма) становить  $78,40 \pm 6,70$  уд/хв, а ЧСС в іншій групі (ЧК нижче норми) зі значенням  $83,33 \pm 2,32$  уд/хв ( $p \leq 0,05$ ). При зміні положення тіла середній показник ЧСС в обох досліджуваних групах знизився і відповідно в першій групі (ЧК норма) становив  $68,00 \pm 2,63$  уд/хв та в іншій (ЧК нижче норми) отримали показник  $73,94 \pm 3,49$  уд/хв.

Після повільної зміни положення тіла спостерігали зниження ЧСС у групі (ЧК норма) через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $73,20 \pm 3,67$ ;  $73,20 \pm 4,72$ ;  $72,20 \pm 3,23$  уд/хв відповідно). Після швидкої зміни положення тіла ЧСС у цій же групі підвищилась ( $77,00 \pm 3,00$ ;  $76,50 \pm 0,5$ ;  $80,10 \pm 8,0$  уд/хв відповідно) (рис. 3.5).

Провівши аналіз другої групи (ЧК нижче норми) отримали такі показники ЧСС після повільної зміни положення тіла через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $80,12 \pm 2,85$ ;  $84,63 \pm 3,96$ ;  $82,25 \pm 2,96$  уд/хв відповідно). Середні показники ЧСС після швидкої зміни положення тіла у групі (ЧК нижче норми) через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв становили ( $82,80 \pm 3,64$ ;  $78,60 \pm 4,32$ ;  $78,00 \pm 3,86$  уд/хв).

У дослідженні аналізували середні показники СТ у групі (ЧК норма) які рівні  $114,00 \pm 6,78$  мм рт. ст. і в іншій групі (ЧК нижче норми)  $120,39 \pm 1,96$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,05$ ). При зміні положення тіла у горизонтальне показники систолічного тиску в обох досліджуваних групах знизились: ЧК норма –  $109,60 \pm 4,26$  мм рт. ст.; ЧК нижче норми середній показник становив  $117,11 \pm 2,12$  мм рт. ст. Відмінності статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ).

Спостерігали після повільної зміни положення тіла зниження СТ у першій групі з варіантом показників в межах норми через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $105,00 \pm 7,42$ ;  $110,80 \pm 6,68$ ;  $107,20 \pm 5,08$  мм рт. ст. відповідно). У групі з показниками нижчими норми СТ також знизився через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $80,12 \pm 2,85$ ;  $117,44 \pm 2,60$ ;  $115,56 \pm 2,12$  мм рт. ст. відповідно) (рис. 3.6).

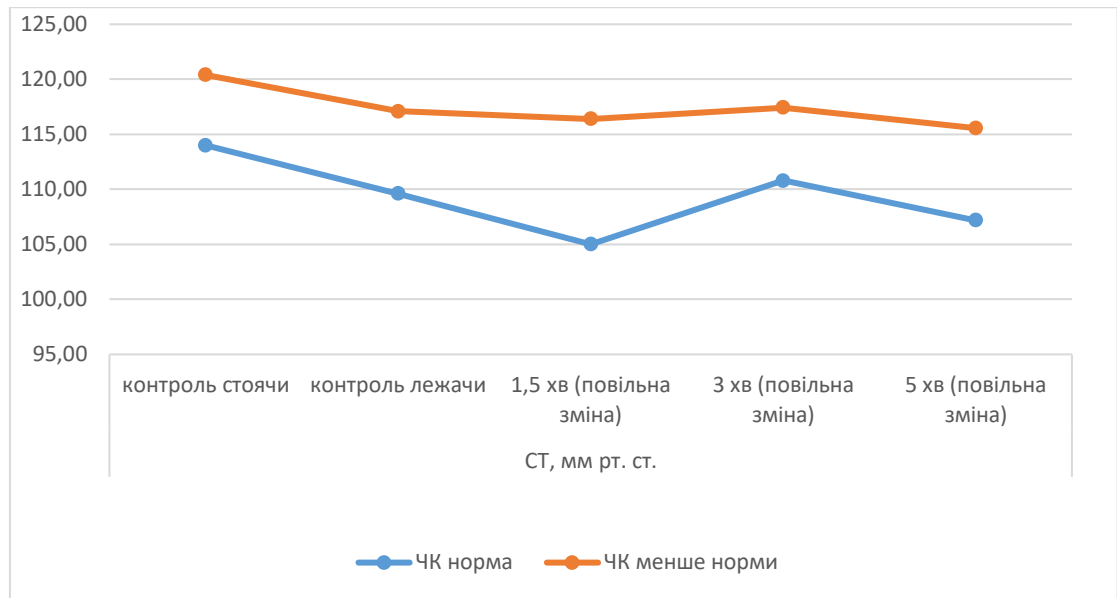


Рис. 3.6. Динаміка систолічного тиску під час виконання ортостатичної проби в осіб з різною тривалістю кровотечі.

Аналізуючи діастолічний тиск у контрольних групах виявили наступне: середні показники становили  $73,60 \pm 5,91$  мм рт.ст. і в іншій групі (ЧК нижче норми)  $67,94 \pm 4,90$  мм рт. ст. При зміні положення тіла у горизонтальне показники діастолічного тиску в групі (ЧК норми) різко знизились до  $63,00 \pm 5,83$  мм рт. ст.; ЧК нижче норми середній показник становив  $61,88 \pm 4,9$  мм рт. ст., що теж вказує на зниження тиску (рис. 3.7.). Відмінності статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ).

Спостерігали після повільної зміни положення тіла зниження діастолічного тиску у першій групі з варіантом показників в межах норми через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $69,60 \pm 5,49$ ;  $68,00 \pm 3,74$ ;  $67,20 \pm 3,14$  мм рт. ст. відповідно). У групі з показниками нижчими норми СТ також знизився через 1,5 хв, 3 хв, 5 хв ( $65,50 \pm 1,97$ ;  $64,00 \pm 2,99$ ;  $65,13 \pm 2,57$  мм рт. ст. відповідно), однак статистично достовірних відмінностей при цьому не виявлено (рис. 3.7.).



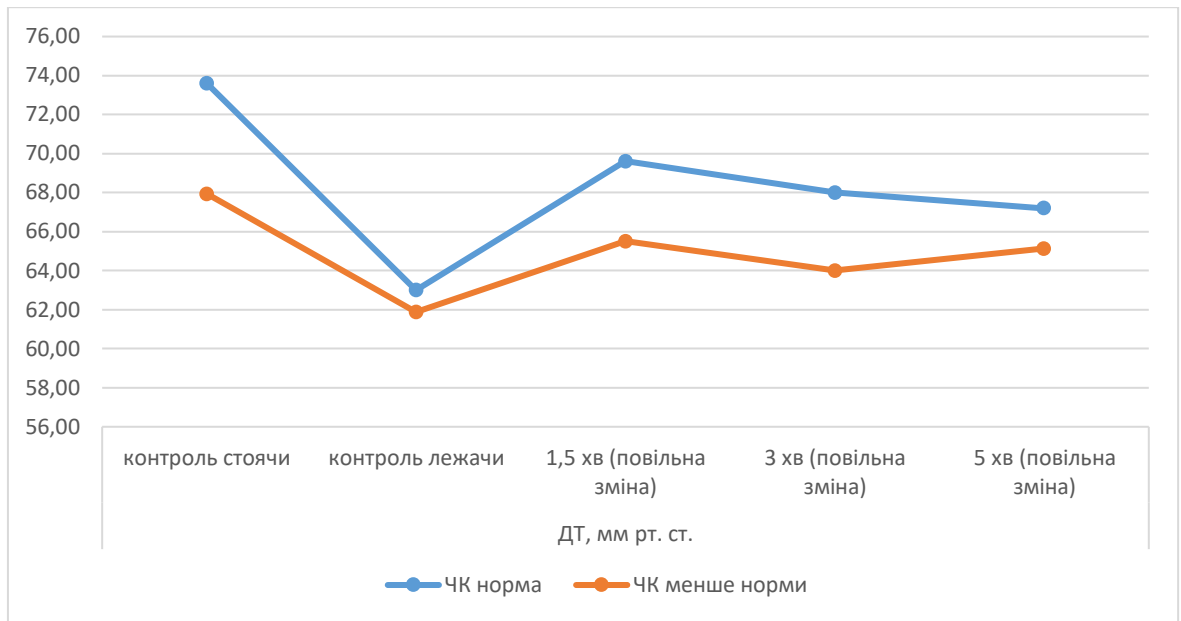


Рис. 3.7. Динаміка діастолічного тиску під час виконання ортостатичної проби в осіб з різною тривалістю кровотечі.

### 3.3. Аналіз відмінностей досліджуваних параметрів в осіб з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції

За результатами виконання ортостатичної проби досліджуваних розділили на три групи: з нормотонічним, дистонічним та проміжним типами судинної регуляції.

До «нормотоніків» віднесли осіб, у яких через 1,5 хвилини після повільного переведення тіла у вертикальне положення спостерігалось підвищення частоти серцевих скорочень та артеріального тиску.

До «дистоніків» - осіб, у яких компенсаторні реакції були не такими швидкими і через 1,5 хвилини досліджувані показники були ще нижчими, ніж у положенні лежачи. До проміжного варіанту – осіб, у яких показники ЧСС та АТ не змінились. Користуючись таблицею індексів прискорення пульсу та зміни артеріального тиску після ортостатичної проби (за З. І. Кузнєцовою) за відповідними показниками ми оцінили, як кровоносна система реагує на зміну положення тіла та припустили наскільки ефективно регулюється кровотік.

У результаті 57,89 % вибірки були віднесені до дистоніків, 31,58% - до нормотоніків і 10,53 % – до проміжного варіанту (рис. 3.8).

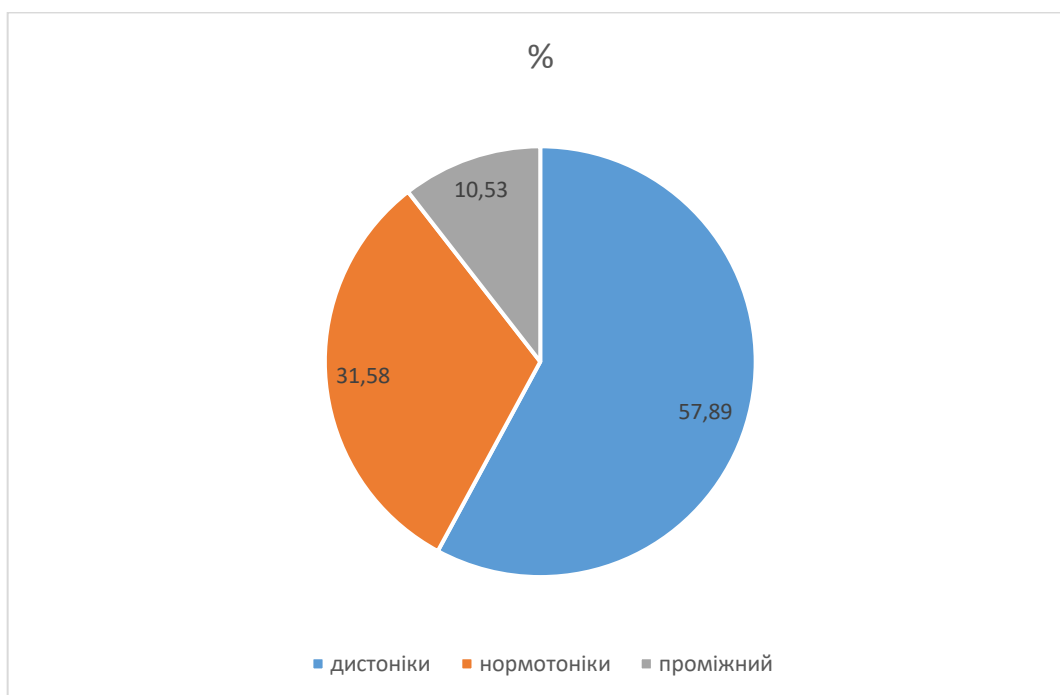


Рис. 3.8. Розподіл досліджуваних за типом судинної регуляції.

Показники тривалості кровотечі за Дюке у досліджуваних з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції достовірно не відрізнялись ( $p \geq 0,05$ ) і становили відповідно 129,33 с та 128,18 с.

Аналізуючи середній показник ЧСС у трьох досліджуваних категоріях варто зазначити, що при контролі показник у нормотоніків становив 79,67 уд/хв; дистоніки – 80,73 уд/хв і у проміжної групи значення рівне 83,00 уд/хв. Відмінності статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ).

Після зміни положення тіла показник у всіх трьох групах знизився і становив у нормотоніків 70,67 уд/хв, дистоніків 71,36 уд/хв і проміжний варіант 77,00 уд/хв відповідно. У досліджуваних з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції показники на 1,5 хв повільної зміни положення тіла достовірно не відрізнялись ( $p \geq 0,05$ ) і становили 76,33 уд/хв і 76,91 уд/хв відповідно. На 3 хв ортостатичної проби показник ЧСС збільшився у проміжної групи (120 уд/хв) відносно нормотоніків і дистоніків (75 уд/хв; 79,45 уд/хв відповідно). На 5 хв параметри дещо знизились у досліджуваних з дистонічним

типом судинної регуляції і становили 78,18 уд/хв та проміжної групи 82,00 уд/хв. Незначне підняття спостерігали у досліджуваних з нормотонічним типом судинної регуляції 75,83 уд/хв (рис. 3.9.)

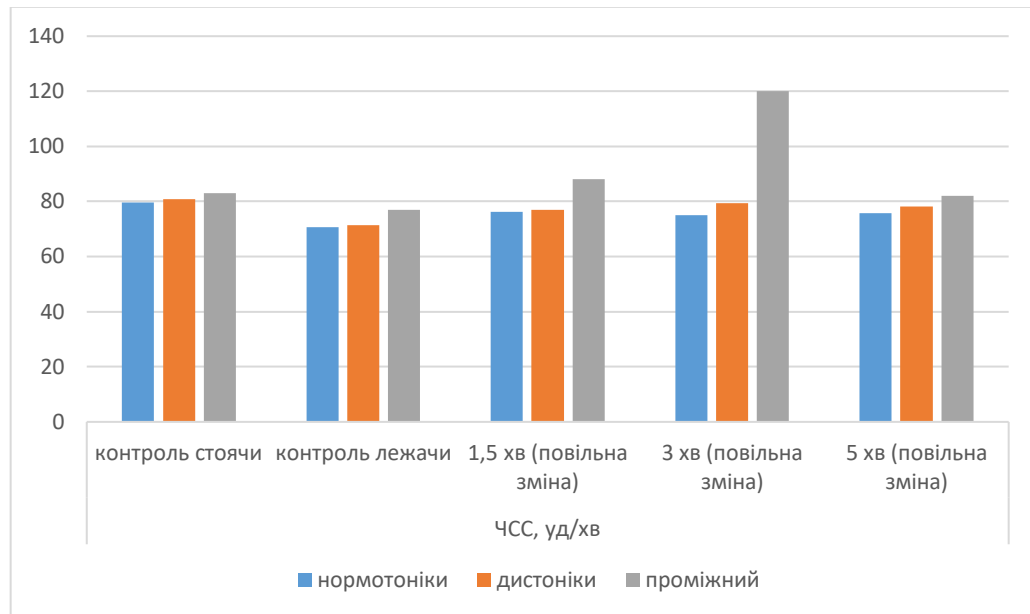


Рис. 3.9. Розподіл досліджуваних за частотою серцевих скорочень при ортостатичній пробі.

Провівши аналіз даних по показнику СТ у досліджуваних групах на момент контролю становив: нормотоніки – 121,67 мм. рт.ст; дистоніки – 115,00 мм рт. ст.; проміжна група – 126,00 мм рт. ст. (рис 3. 10.). Відмінності статистично достовірні ( $p \leq 0,05$ ). При переведенні тіла у горизонтальне положення показник СТ у всіх групах знизився (114,33 мм рт. ст.; 116,82 мм рт. ст.; 115,00 мм рт. ст. відповідно).

При повільній зміні положення тіла на 1,5 хв спостерігали підвищення систолічного тиску у нормотоніків середнє значення якого 120,83 мм рт. ст. У дистоніків виявлено суттєве зниження СТ до середнього значення 106,36 мм рт. ст. На 3 хв спостерігається незначне зниження тиску у нормотоніків: 119,67 мм рт. ст. і підняття СТ у дистоніків і проміжної групи досліджуваних зі значеннями 110,91 мм рт. ст. і 120,00 мм рт. ст. відповідно достовірно не відрізнялись ( $p \geq 0,05$ ).

Аналізуючи показники СТ на 5 хв при повільній зміні положення тіла спостерігали зниження тиску у нормотоніків 115,5 мм рт. ст. і у дистоніків відповідно 109,09 мм рт. ст.

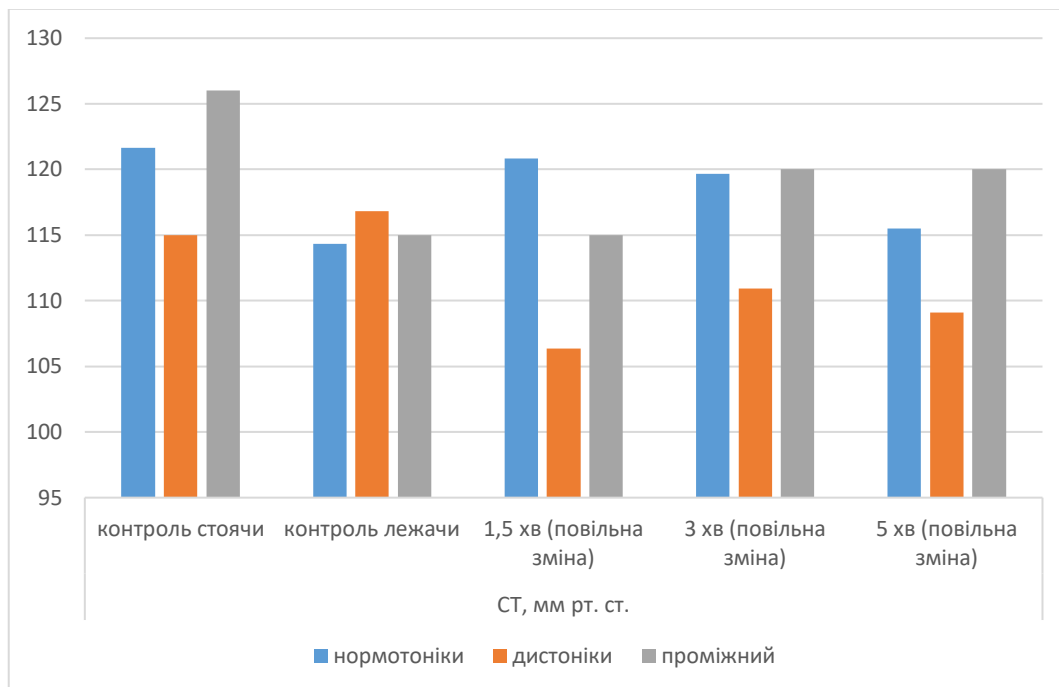


Рис. 3.10. Розподіл досліджуваних за систолічним тиском при ортостатичній пробі.

Середнє значення ДТ в положенні стоячи (контроль) у досліджуваних групах становив (74,00 мм рт. ст.; 70,00 мм рт. ст.; 70,00 мм рт. ст. відповідно) ( $p \geq 0,05$ ).

При зміні положення тіла у горизонтальне зміна показника діастолічного тиску, а саме його зниження спостерігали у всіх досліджуваних групах (66,5 мм рт. ст.; 59,09 мм рт. ст.; 60,00 мм рт. ст. відповідно) (рис. 3.11.)

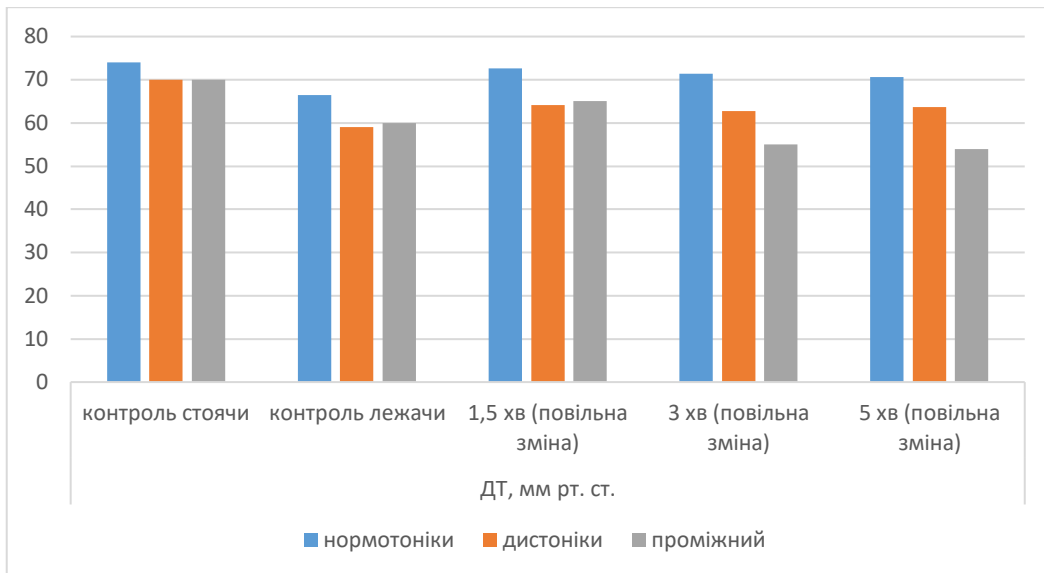


Рис.3.11. Розподіл досліджуваних за діастолічним тиском при ортостатичній пробі.

Після повільної зміни положення тіла найбільш виражене підняття ДТ було у досліджуваних з нормотонічним типом судинної регуляції на 1,5 хв і середнє значення становило 72,67 мм рт. ст.

В осіб з дистонічним типом судинної регуляції середній показник піднявся до 64,09 мм рт. ст. У проміжної групи середній показник ДТ становив 65,00 мм рт. ст. На 3 хв дослідження спостерігали каскадну модель зниження середніх показників ДТ у всіх досліджуваних групах (71,33 мм рт. ст.; 62,73 мм рт. ст.; 55,00 мм рт. ст. відповідно). На 5 хв повільної зміни положення тіла, підвищення середнього показника ДТ було лише у осіб з дистонічним типом судинної регуляції і становив 63,64 мм рт. ст. У інших двох групах нормотоніків і проміжної ДТ продовжував знижуватись і середнє значення становило 70,67 мм рт. ст. і 54,00 мм рт. ст. відповідно.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами дослідження було встановлено особливості тривалості кровотечі за допомогою проби Дюке. Цей показник у досліджуваних жіночої статі був нижчим, ніж у чоловіків. Загалом було виявлено, що тривалість кровотечі в загальній вибірці в середньому становила  $108,37 \pm 14,51$  с (нижче від норми). У 21 % досліджуваних тривалість кровотечі відповідала нормі, а у решти була нижчою від норми.
2. Аналізуючи динаміку частоти серцевих скорочень під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали виражене зростання середнього показника ЧСС в осіб чоловічої статі в порівнянні з цим же показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ЧСС спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла.
3. Провівши аналіз даних динаміки систолічного тиску під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали виражене зростання середнього показника СТ в осіб чоловічої статі відповідно з аналогічним показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ЧСС спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне, а також після швидкої зміни положення тіла функціональної проби.
4. Провівши аналіз даних динаміки діастолічного тиску під час виконання ортостатичної проби жінками і чоловіками спостерігали схожість динаміки середнього показника ДТ, а саме зниження, при переведенні тіла в осіб чоловічої статі відповідно з цим же показником у осіб жіночої статі. Виражені зміни ДТ спостерігали між обома статевими групами при повільному переведення положення тіла у вертикальне.
5. Показники тривалості кровотечі за Дюке у досліджуваних з нормотонічним та дистонічним типами судинної регуляції достовірно не відрізнялись і становили відповідно 129,33 с та 128,18 с.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Іщук В. О. Кровообіг та гемостаз. Енциклопедія сучасної України. 2014. Т. 15. URL: <https://esu.com.ua/article-2077>.
2. Кононенко Н. М. Вплив різних концентрацій цілих еритроцитів на коагуляційну ланку системи гемостазу. Патологія. 2008. Т. 5, № 4. С. 44–45.
3. Лабораторна діагностика стану системи гемостазу / Т. М. Платонова та ін. Укр. біохім. журн. 2000. № 72 (6). С. 67–73.
4. Лаповець Л. Є. Клінічна лабораторна діагностика / ред. Л. Є. Лаповець. 2-ге вид. Київ : Медицина, 2021. 472 с.
5. Павленко Г. П., Коковська О. В., Міщенко І. В. Фізіологія системи крові. Полтава : Астроя, 2019. С. 210 - 212.
6. Семеняк В. І. Фізіологія системи гемостазу. Ukrainian Medical Journal. 2021. Т. 141.
7. Сучасні уявлення про систему гемостазу / М. Остапеч та ін. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017. № 2 (48). С. 18–24.
8. Berna-Erro A, Redondo PC, Lopez E, Albarran L, Rosado JA. Molecular interplay between platelets and the vascular wall in thrombosis and hemostasis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013 Jul;11(4):409-30.
9. Browder T., Folkman J., Shepherd S.P. (2000) The Hemostatic System as a Regulator of Angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 275 (3):1521–1524.
10. Camire R.M. Blood coagulation factor X: molecular biology, inherited disease, and engineered therapeutics. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Aug;52(2):383-390.
11. Duarte R.C.F., Ferreira C.N., Rios D. R. A. Et al. (2017) Thrombin generation assays for globalevaluation of the hemostatic system: per-spectives and limitations. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39 (3) : 259 – 265.
12. Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. *Clin Auton Res*. 2019 Aug;29(4):363-366.

13. Fang H., Zögg T., Brandstetter H. Maturation of coagulation factor IX during Xase formation as deduced using factor VIII-derived peptides. *FEBS Open Bio.* 2019 Aug; 9 (8): 1370 - 1378.
14. Favalaro E. J. Toward 50 Years of Seminars in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov; 48(8):875-879.
15. Favalaro E. J., Gosselin R.C., Pasalic L., Lippi G. Hemostasis and Thrombosis: An Overview Focusing on Associated Laboratory Testing to Diagnose and Help Manage Related Disorders. *Methods Mol Biol.* 2023; 2663:3-38.
16. Favalaro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: changes to laboratory markers of hemostasis as we age - a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Sep;40(6):621-33.
17. Fedorovich A. A., Loktionova Y. I., Zharkikh E. V., Mikhailova M. A., Popova J. A., Suvorov A. V., Zherebtsov E. A. Body Position Affects Capillary Blood Flow Regulation Measured with Wearable Blood Flow Sensors. *Diagnostics (Basel).* 2021 Mar 4;11(3):436.
18. Fedorowski A., Ricci F., Hamrefors V. Orthostatic hypotension: management of a complex, but common, medical problem. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022; 15: e010573.
19. Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):3275-85.
20. Franchini M., Marano G., Cruciani M., Mengoli C., Pati I., Masiello F., Veropalumbo E., Pupella S., Vaglio S., Liumbruno G. M. Advances in managing rare acquired bleeding disorders. *Expert Rev Hematol.* 2020 Jun;13(6):599-606.
21. Freeman R., Illigens B. M., Lapusca R. Symptom recognition is impaired in patients with orthostatic hypotension. *Hypertension* 2020; 75: 1325 – 32.
22. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014 Apr 1;111(4):570-4.
23. Goldscheitter G., Klein R., Taylor J.A. (2019) Thrombin: A Driver or Attenuator of Bone Disease on Hemophilia Blood, 134 (Suppl. 1): 491.



24. Hsu C, Hutt E, Bloomfield DM, Gailani D, Weitz JI. Factor XI Inhibition to Uncouple Thrombosis From Hemostasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 10; 78 (6) : 625 - 631.
25. Jenne C. N., Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013. Vol. 35, no. 3. P. 254–261.
26. Kasirer-Friede A, Cozzi MR, Mazzucato M, De Marco L, Ruggeri ZM, Shattil SJ. Signaling through GP Ib-IX-V activates alpha IIb beta 3 independently of other receptors. *Blood*. 2004 May 1;103(9):3403-11.
27. Khodadi E. Platelet Function in Cardiovascular Disease: Activation of Molecules and Activation by Molecules. *Cardiovasc Toxicol*. 2020 Feb; 20 (1): 1-10.
28. Kim K, Hahm E, Li J, Holbrook LM, Sasikumar P, Stanley RG, Ushio-Fukai M, Gibbins JM, Cho J. Platelet protein disulfide isomerase is required for thrombus formation but not for hemostasis in mice. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):1052-61.
29. Levi M. (2018) Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia). *Semin. Thromb. Hemost.*, 44(7): 651–655.
30. Lip G.Y., Weber C. Thrombosis and Haemostasis: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017 Jul;117 (7):1217-1218.
31. Mammadova-Bach E., Nagy M., Heemskerk J. W., Nieswandt B., Braun A. Store-operated calcium entry in thrombosis and thrombo-inflammation. *Cell Calcium*. 2019 Jan;77:39-48.
32. Michael Fitzpatrick G. Novel platelet products under development for the treatment of thrombocytopenia or acute hemorrhage. *Transfus Apher Sci*. 2019 Feb;58(1):7-11.
33. Montague S. J., Lim Y. J., Lee W. M., Gardiner E. E. Imaging Platelet Processes and Function-Current and Emerging Approaches for Imaging in vitro and in vivo. *Front Immunol*. 2020 Jan 31;11:78.
34. O'Brien K. A. *The Role of Act in Platelet Activation* / K. A. O'Brien. – Chicago : Illinois Public Media, 2012. – 139 p.

35. Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P. G., Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev.* 2021 Mar; 46:100733.
36. Shavlyugin EA, Hanin LG, Khanin MA. Dynamics of pathologic clot formation: a mathematical model. *J Theor Biol.* 2014 Jan 7; 340:96-104.
37. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TA, Sutton RE, Payne EM, Haskard DO, Hughes AD, Cutler DF, Laffan MA, Randi AM. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 2011 Jan 20; 117(3):1071-80.
38. Vadasz Z., Toubi E. (2018) Hemostasis in Allergy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 44(7): 669–675.
39. Van den Berg H. M., Srivastava A. Hemostasis - A Balancing Act. *N Engl J Med.* 2023 Aug 31; 389 (9) :853-856.
40. Versteeg H. H., Heemskerk J. W. M., Levi M., Reitsma P.H. (2013) New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol. Rev.*, 93 (1):327 – 358.
41. Wang Y, Reheman A, Spring CM, Kalantari J, Marshall AH, Wolberg AS, Gross PL, Weitz JI, Rand ML, Mosher DF, Freedman J, Ni H. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *J Clin Invest.* 2014 Oct; 124 (10): 4281-93.
42. Ware J, Corken A, Khetpal R. Platelet function beyond hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol.* 2013 Sep; 20(5):451-6.