

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра фізіології людини і тварин

На правах рукопису

СОБЕЦЬКИЙ ВЛАДИСЛАВ ВАЛЕРІЙОВИЧ

**ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ТА
ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ В ОСІБ ІЗ АМПУТОВАНИМИ
НИЖНІМИ КІНЦІВКАМИ**

Спеціальність: 091 «Біологія та біохімія»

Освітньо-професійна програма «Лабораторна діагностика»

Робота на здобуття освітнього рівня «Магістр»

Науковий керівник
ЖУРАВЛЬОВ ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ
кандидат біологічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

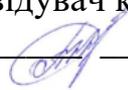
Протокол № 4

Засідання кафедри фізіології
людини і тварин

від 12 грудня 2025 року

Завідувач кафедри

_____ доц. Т. Качинська



ЛУЦЬК-2025

Анотація

У роботі представлено результати комплексного дослідження стану системи гемостазу в осіб з ампутацією нижньої кінцівки на різних етапах постопераційного періоду. Контингент складав 60 осіб, поділених на три рівні групи: практично здорові особи без ампутацій (контроль), пацієнти в ранній постампутаційній фазі (до 3 місяців після операції) та пацієнти у віддаленому періоді (≥ 1 року після ампутації).

Методично дослідження базувалося на розширеній панелі лабораторних показників тромбоцитарної, коагуляційної, фібринолітичної, ендотеліальної та антикоагулянтної ланок гемостазу. Забір венозної крові здійснювали з використанням стандартних цитратних та EDTA-пробірок, із подальшим центрифугуванням, заморожуванням плазми та виконанням аналізів на сучасних автоматизованих платформах (Sysmex XN, Siemens Atellica COAG 360, STA-R Evolution, BioTek Epoch 2, Thrombinoscope CAT, Haemonetics TEG). Оцінювали тромбоцитарні індекси (PLT, MPV, PDW), коагуляційні тести (PT, INR, aPTT, фібриноген, D-димер), активність природних антикоагулянтів (АТІІІ, протеїн С, протеїн S), маркери ендотеліальної активації (vWF:Ag, vWF:Act, FVIII), активність ADAMTS13. Статистичний аналіз здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента ($p < 0,05$).

Отримані результати засвідчили формування стійкого протромботичного фенотипу у пацієнтів з ампутацією нижньої кінцівки. У ранній постампутаційній фазі відзначено виражений реактивний тромбоцитоз із підвищенням MPV та PDW, що частково зберігається й у віддалений період. Показники плазматичного гемостазу відображали змішаний тип порушень: помірне подовження PT/INR поєднувалося зі скороченням aPTT, підвищеним рівнем фібриногену та стійким зростанням D-димеру, що свідчить про активне утворення й лізис фібрину. У ранній фазі виявлено значний дефіцит АТІІІ, протеїну С та протеїну S, натомість у віддаленому періоді їх рівні лише частково нормалізувалися, а протеїн S демонстрував ознаки компенсаторного підвищення.

Ключову роль у підтриманні протромботичного стану відіграла ендотеліальна ланка: як у ранні, так і у віддалені терміни зберігалася підвищення vWF:Ag, vWF:Act та FVIII. Активність ADAMTS13 виявилася підвищеною й трактована як компенсаторна відповідь на надлишковий синтез vWF, однак цього виявилось недостатньо для повної нормалізації гемостатичного балансу. Сукупність змін у тромбоцитарній, коагуляційній, фібринолітичній та антикоагулянтній системах дає підстави розглядати осіб з ампутацією нижньої кінцівки як групу високого довгострокового тромботичного ризику. Це обґрунтовує необхідність пролонгованого лабораторного моніторингу гемостазу та індивідуалізованих стратегій тромбопрофілактики протягом усього періоду реабілітації.

Abstract

This study presents the results of a comprehensive assessment of hemostatic function in individuals with lower limb amputation at different stages of the postoperative period. The cohort included 60 participants divided into three equal groups: practically healthy individuals without amputations (controls), patients in the early post-amputation phase (up to 3 months after surgery), and patients in the long-term period (≥ 1 year after amputation).

Methodologically, the study was based on an extended panel of laboratory parameters reflecting the platelet, coagulation, fibrinolytic, endothelial and natural anticoagulant components of hemostasis. Venous blood was collected into standard citrate and EDTA tubes, followed by centrifugation, plasma freezing and analysis on modern automated platforms (Sysmex XN, Siemens Atellica COAG 360, STA-R Evolution, BioTek Epoch 2, Thrombinoscope CAT, Haemonetics TEG). The following parameters were evaluated: platelet indices (PLT, MPV, PDW), coagulation tests (PT, INR, aPTT, fibrinogen, D-dimer), natural anticoagulants (ATIII, protein C, protein S), markers of endothelial activation (vWF:Ag, vWF:Act, FVIII), ADAMTS13 activity. Statistical analysis was performed using Student's t-test ($p < 0.05$).

The results demonstrated the development of a persistent prothrombotic phenotype in patients with lower limb amputation. In the early post-amputation phase, a pronounced reactive thrombocytosis with increased MPV and PDW was observed, which partially persisted in the long-term period. Plasma hemostasis parameters reflected a mixed pattern of disturbance: moderate prolongation of PT/INR was combined with shortened aPTT, elevated fibrinogen levels and persistently increased D-dimer, indicating active fibrin formation and lysis. In the early phase, a marked deficit of ATIII, protein C and protein S was detected; in the long-term period their levels only partially normalized, while protein S showed signs of compensatory elevation.

The endothelial component played a key role in maintaining the prothrombotic state: increases in vWF:Ag, vWF:Act and FVIII were observed both in the early and long-term phases. ADAMTS13 activity was elevated and interpreted as a compensatory response to excessive vWF synthesis; however, this was insufficient to fully restore hemostatic balance. The constellation of changes in platelet, coagulation, fibrinolytic and anticoagulant systems supports the view that individuals with lower limb amputation constitute a high long-term thrombotic-risk group. This substantiates the need for prolonged laboratory monitoring of hemostasis and individualized thromboprophylaxis strategies throughout the rehabilitation period.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Фізіологічні засади гемостазу: первинний і вторинний гемостаз, антикоагуляція, фібриноліз.....	10
1.2. Порушення гемостазу при травмі, хірургічних втручаннях та ампутаціях нижніх кінцівок.....	13
1.3. Гемостатичні зміни у пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок	22
РОЗДІЛ 2 КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	25
2.1. Контингент дослідження.....	25
2.2. Методика забору біоматеріалу та проведення лабораторного аналізу.....	26
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	29
3.1. Особливості показників триомбоцитарної ланки гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки	29
3.2. Особливості коагуляційних параметрів гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки.....	36
3.3. Рівні маркерів фібринолізу, інгібіторів та регуляторів плазматичного гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки	45
3.4. Особливості показників ендотеліальної функції та тромбоцитарної активації в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки	54
ВИСНОВКИ.....	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	67

ВСТУП

Актуальність дослідження. Операції ампутації нижніх кінцівок — як у цивільний час, так і в умовах військових дій — становлять значну медико-соціальну проблему. Люди з ампутацією нижніх кінцівок мають підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень: зокрема, після нижньої ампутації ризик венозного тромбозу оцінюється як суттєвий. Так, у дослідженні Nguyen K.P. et al. (2025) виявлено, що після ампутації нижньої кінцівки ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ) значний [43].

Попередні дослідження також показують, що ампутація внаслідок травми — зокрема такої, що виникла у військових умовах — супроводжується підвищеним ризиком глибокого венозного тромбозу (ГВТ) і легеневої емболії (ЛЕ). Наприклад, Argandykov D. et al. (2024) показали значну асоціацію між травматичною ампутацією нижніх кінцівок і ВТЕ [6].

У контексті військових дій ці ризики посилюються: за даними Fang R. & Rodriguez C.J. (2016) можна відмітити, що у військових поранених з великою травмою та ампутаціями ризик ВТЕ суттєво зростає (враховуючи евакуацію, гіпомобільність, сполучені травми) [20].

В умовах війни, зокрема в Україні, зростає кількість ампутацій нижніх кінцівок серед цивільного та військового населення — це створює нову хвилю потреб у дослідженні лабораторних змін системи гемостазу та фібринолізу, що можуть бути передумовою або наслідком тромбозу, недостатнього фібринолітичного захисту, порушень балансу між згортанням і лізисом. Також важливо врахувати, що травма, великі крововтрати, операції, тривала іммобілізація, інфекції, протезування, реабілітація — усі ці фактори можуть впливати на систему гемостазу.

Крім того, ампутація призводить до зменшення рухової активності, зміни гемодинаміки в ураженому сегменті (порушення венозного відтоку, стаз, ушкодження судинної стінки) — тобто присутні всі складові триади Вірхова

(венозний стаз, пошкодження стінки судини, гіперкоагуляція) для розвитку тромбозу.

Водночас лабораторна діагностика стану згортання крові і фібринолітичної активності в осіб із ампутованими нижніми кінцівками (особливо в умовах післятравматичних чи військових) досліджена недостатньо: бракує системних даних про зміни факторів згортання (наприклад, фактор V, фактор VIII, протромбіновий час, АЧТЧ) та показників фібринолізу (наприклад, d-димерів, активність плазміногену, інгібіторів) безпосередньо у групі ампутантів [49].

З огляду на вищезазначене, проведення лабораторного дослідження факторів згортання крові та фібринолітичної активності в осіб з ампутаціями нижніх кінцівок набуває великої значущості — як для медичної науки, так і для практичної медицини реабілітації та профілактики тромбоемболічних ускладнень у цій категорії пацієнтів.

Мета дослідження. Визначити зміни лабораторних показників системи згортання крові та фібринолітичної активності в осіб із ампутованими нижніми кінцівками та встановити їх можливу роль як прогностичних маркерів ризику тромбоемболічних ускладнень.

З огляду на мету кваліфікаційної роботи нами були сформульовані такі завдання дослідження:

1. Провести відбір та вивчення групи осіб із ампутацією нижніх кінцівок та підготувати порівняльну контрольну групу без ампутації.
2. Виміряти у досліджуваній групі лабораторні показники системи згортання: протромбіновий час (ПТ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), рівень факторів згортання (наприклад, фактор VIII, фактор V, фібриноген).
3. Визначити показники фібринолітичної активності: рівень D-димеру, активність плазміногену, інгібіторів фібринолізу, час лізису згустку.

4. Оцінити потенційну прогностичну значущість виявлених змін лабораторних показників для ризику тромбоемболії у ампутантів.

Об'єкт дослідження: система гемостазу у осіб із ампутацією нижніх кінцівок.

Предмет дослідження: лабораторні показники згортання крові та фібринолітичної активності у зазначеній групі осіб, а також їх зв'язок із ризиком тромбоемболічних ускладнень.

Наукова новизна. Вперше показано, що у пацієнтів з ампутацією нижньої кінцівки формується стійкий тромбоцитарний дисбаланс, що проявляється реактивним тромбоцитозом, підвищеним MPV та PDW у ранній фазі та збереженням помірних, але стабільних відхилень навіть через рік і більше після операції. Показники плазмового гемостазу відображають змішаний протромботичний фенотип: помірне подовження PT/INR поєднується зі скороченням aPTT, підвищеним фібриногеном та стійко зростеним рівнем D-димеру, що вказує на активне утворення й лізис фібрину. Продемонстровано, що у ранній післяампутаційній фазі відмічено виражений дефіцит природних антикоагулянтів (АТІІІ, протеїн С, протеїн S), який лише частково коригується у віддалений період, що підтримує хронічну гіперкоагуляцію й обмежує резерви антикоагулянтного захисту. Відмічено, що підвищення концентрації та активності віллебрандівського фактора та фактора VIII як у ранні, так і у віддалені терміни після ампутації свідчить про тривалу ендотеліальну активацію й ключову роль ендотелію у підтриманні протромботичного стану. Сукупність виявлених змін дозволяє розглядати осіб з ампутацією нижньої кінцівки як групу високого довгострокового тромботичного ризику, що обґрунтовує необхідність пролонгованого лабораторного моніторингу гемостазу та індивідуалізованих стратегій тромбопрофілактики впродовж усього періоду реабілітації.

Практичне значення. Отримані результати можуть слугувати підґрунтям для розробки протоколів скринінгу та моніторингу осіб після ампутації нижніх кінцівок з метою профілактики тромбозу. В умовах війни та масових ампутацій

(травматичних, бойових) актуальність таких досліджень зростає — це дозволяє медичним закладам, реабілітаційним центрам та військово-медичним службам враховувати ризики тромбоемболії і відповідно коригувати ведення таких пацієнтів (протокол антикоагуляції, моніторинг, реабілітація). У перспективі — результати можуть лягти в основу рекомендацій щодо безпечного антикоагуляційного профілактичного менеджменту після ампутації нижніх кінцівок, а також включення лабораторних маркерів у комплекс оцінки ризику.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Фізіологічні засади гемостазу: первинний і вторинний гемостаз, антикоагуляція, фібриноліз

Гемостаз — це фізіологічний процес, що зупиняє кровотечу в місці судинного ушкодження та водночас підтримує вільний плин крові в неушкоджених ділянках судинного русла. Крововтрату обмежує формування гемостатичної пробки: ендотелій у нормі створює антикоагулянтну поверхню, але за ушкодження оголюються компоненти субендотелію, які ініціюють два взаємопов'язані процеси — агрегацію тромбоцитів (первинний гемостаз) та утворення фібринового каркаса (вторинний гемостаз) [23]. Активація відбувається за лічені секунди, лишаючись суворо локалізованою до зони пошкодження.

Два базові компоненти гемостазу взаємодіють синхронно. Первинний гемостаз — це адгезія й агрегація тромбоцитів із формуванням первинної пробки. Вторинний гемостаз — депозиція нерозчинного фібрину, який утворюється внаслідок протеолітичної коагуляційної каскади та стабілізує тромбоцитарний конгломерат [19, 22]. Важливою складовою є і фібриноліз — контрольований лізис згустка після відновлення цілісності тканин. Дисрегуляція будь-якої з ланок породжує патологічні фенотипи — тромбоз або кровотечу. Тому баланс між про- і антикоагулянтними механізмами є критичним [34].

Тромбоцити — малі без'ядерні фрагменти клітин, що відшнуровуються від мегакаріоцитів кісткового мозку [51], циркулюють у кількості $150\text{--}400 \times 10^6/\text{мл}$ із тривалістю життя близько 10 діб [60]. У неушкоджених судинах тромбоцити не адгезують і не агрегують, а при ушкодженні контакт із субендотелієм запускає програму адгезії та активації.

Ключові рецептори поверхні тромбоцитів спрямовують адгезивні взаємодії [28, 50, 56]. Комплекс GPIb-IX-V зв'язує іммобілізований фактор фон Віллебранда (vWF) через домен A1, однак циркулюючий розчинний vWF не має високої спорідненості до GPIb α ; висока афінність формується за умов великого зсувового напруження потоку на іммобілізованому vWF [53, 58]. Рецептор GPVI конститутивно здатний до сигналювання, але його ліганд — колаген субендотелію — експонується лише при ушкодженні; GPVI та GPIb-IX-V є вирішальними для початкової адгезії та активації тромбоцитів [31, 44].

Агрегація залежить від інтегринів α IIb β 3, α 2 β 1, α v β 3, які на спокійних тромбоцитах «замкнені». Активація індукує конформаційний перехід і відкриває сайти зв'язування [37, 57]. Найчисельніший рецептор α IIb β 3 опосередковує міжтромбоцитарні містки, зв'язуючи фібриноген, vWF, колаген, фібронектин і вітронектин [56]; α 2 β 1 підсилює адгезію до колагену, α v β 3 — до вітронектину/тромбоспондину [16, 33, 54].

Поширення відповіді забезпечують агоністи, що виділяються самими активованими тромбоцитами та діють через GPCR-рецептори: АДФ (P2Y1, P2Y12 [39], тромбоксан A₂ [25], серотонін. Критичним «містком» між вторинним і первинним гемостазом є тромбін, який протеолітично активує PAR-рецептори PAR1 та PAR4, ініціюючи секрецію гранул, активацію інтегринів і перебудову цитоскелета [9].

Таким чином початкову адгезію забезпечують пари GPIb α -vWF і GPVI-колаген. Далі включається автокаталітична активація й агрегація через α IIb β 3 (міжтромбоцитарні містки на фібриногені/vWF/фібронектині), α 2 β 1-колаген тощо. Стабілізацію пробки забезпечує фібрин із коагуляційного каскаду.

Вторинний гемостаз — це послідовна активація серинових протеаз, що завершується перетворенням фібриногену на нерозчинний фібрин під дією тромбіну. У неушкоджених судинах каскад пригнічується ендотеліальними антикоагулянтами: тромбомодулін перетворює тромбін із про- в антикоагулянт,

активує білок С [18], а гепаран-сульфатні протеоглікани посилюють активність антитромбіну проти тромбіну/FXa [52].

За ушкодження позасудинні тканини, багаті на тканинний фактор (TF), утворюють комплекс TF–FVIIa, який активує FX та FIX [32]. Далі FXa у присутності FVa генерує тромбін із протромбіну [15]. Тромбін — центральна протеаза: він утворює фібрин, активує тромбоцити (PAR1/4) і запускає позитивний зворотний зв'язок, активуючи FXI, FVIII і FV [34].

Сучасна клітинно орієнтована модель акцентує локалізацію реакцій: ініціація на поверхні TF-експресуючих клітин (фібробласти тощо) генерує «слідові» кількості тромбіну; ампліфікація та розгортання відбуваються на мембранах активованих тромбоцитів, де збираються коагуляційні комплекси [26]. Тромбін також запускає антикоагулянтний шлях: зв'язуючись із тромбомодуліном, активує АПС (активований протеїн С), який за участю білка S і ко-факторних функцій FV інактивує FVIIIa та FVa [14]. Формування як про-, так і антикоагулянтних комплексів потребує негативно заряджених мембран, що їх надають активовані тромбоцити [38].

Додаткове гальмування каскаду здійснюють серпіни: антитромбін [47], гепарин кофактор II, protein Z-dependent protease inhibitor, protein C inhibitor, C1-inhibitor [24], а також несерпінові інгібітори TFPI та α 2-макроглобулін [11]. Просторова локалізація реакцій — ключ до обмеження коагуляції межами ушкодження.

Фібринолітична система розчиняє згусток у процесі загоєння рани та запобігає патологічній оклюзії в інтактних судинах. Плазмін — протеаза, що розщеплює фібрин; утворюється з плазміногену під дією tPA та uPA. Взаємодія tPA і плазміногену відбувається на поверхні фібринового згустка; uPA може активувати плазміноген за участю рецептора uPAR на клітинах [36]. Інгібіторами слугують серпіни: α 2-антиплазмін (для плазміну) та PAI-1/PAI-2 (для tPA/uPA) [48].

Артеріальні тромби багаті на тромбоцити, тоді як венозні містять переважно фібрин з еритроцитами; відмінності зумовлені реологією (вищі зсувові сили в артеріях) [55]. Класичні фактори ризику венозної тромбоемболії формують гіперкоагулябельний стан: операції, іммобілізація, переломи, вагітність, злоякісні новоутворення; серед генетичних — Фактор V Лейдена, протромбін G20210A, дефіцити PC/PS/AT [8]. Деякі «артеріальні» фактори ризику (ожиріння, гіперхолестеринемія) асоціюються і з венозним тромбозом [21].

Таким чином, понад століття досліджень сформували детальну картину молекулярно-клітинних механізмів нормального та патологічного гемостазу. Водночас відкритими залишаються численні питання інтеграції про-/антикоагулянтних ланок, клітинно-просторової організації каскаду й тонкої регуляції фібринолізу.

1.2. Порушення гемостазу при травмі, хірургічних втручаннях та ампутаціях нижніх кінцівок

Порушення системи гемостазу є одним із ключових компонентів патофізіологічної відповіді організму на тяжку травму, масивні хірургічні втручання та ампутацію нижніх кінцівок. Гемостатичні зміни виникають у перші хвилини після ушкодження тканин і можуть зберігатися тривалий час, формуючи стани гіперкоагуляції, гіпер- чи гіпофібринолізу, ендотеліальної дисфункції та виснаження природних антикоагулянтів. Особливо вираженими такі зсуви стають у хворих після високих ампутацій, що поєднані з травматичним ендотеліальним ушкодженням, венозним стазом і системним запаленням [10, 20, 29, 30, 43].

Тяжке ушкодження тканин активує каскад реакцій, що починаються з масивного виходу тканинного фактора (TF) у кров, запуску зовнішнього шляху коагуляції та надмірного утворення тромбіну. За Brohi et al. (2008), так званий

"тромбіновий вибух" формується вже у перші хвилини після травми та супроводжується прискореним переходом фібриногену у фібрин, активацією тромбоцитів і накопиченням продуктів деградації фібрину. Цей початковий етап травма-індукованої коагулопатії характеризується паралельним прискоренням згортання і запуском фібринолізу, що створює нестійкий гемостатичний баланс [10].

Johansson та Stensballe (2017) підкреслюють, що підвищення рівнів фібриногену є закономірною реакцією гострої фази, опосередкованою ІЛ-6. У багатьох пацієнтів концентрація фібриногену може збільшуватися удвічі, а інколи — утричі. Таке накопичення розглядають як компенсаторний механізм для стабілізації утворених тромбів [29].

Водночас інші автори [41] зазначають, що у хворих з масивною крововтратою та шоком спостерігається раннє виснаження фібриногену, що формує гіпокоагуляційний компонент. Така різниця в даних зумовлена неоднорідністю популяцій досліджень: пацієнти з тяжким травматичним шоком демонструють інший спектр гемостатичних реакцій, ніж хворі з локальними травмами без масивної кровотечі.

Отже, травма може спричинити як гіперкоагуляцію (у разі превалювання активації тромбіну і TF), так і гіпокоагуляцію (при значній крововтраті, ацидозі, гемодилуції). Обидві форми є компонентами складного феномену травматичної коагулопатії (ТК).

Сучасні джерела трактують ТК як багатофакторний синдром, що включає порушення всіх ланок гемостазу: коагуляції, антикоагуляції, фібринолізу та функції ендотелію [29, 40].

Порушення системи гемостазу при тяжкій травмі, масивних хірургічних втручаннях та ампутації нижніх кінцівок розглядаються у сучасній літературі як один із центральних механізмів формування ускладнень, що загрожують життю та довготривалому функціонуванню пацієнта. Травматичне ушкодження тканин запускає комплексну каскадну відповідь, у якій поєднуються активація

коагуляційного каскаду, ендотеліальна дисфункція, дисрегуляція фібринолізу та виснаження природних антикоагулянтних механізмів. У випадку ампутації нижніх кінцівок ці зміни набувають тривалого, часто хронічного характеру, підтримуючи стійкий протромботичний стан і підвищуючи ризик венозних тромбоемболічних ускладнень.

Перші хвилини після тяжкої травми характеризуються так званим «тромбінним вибухом», коли масивний вихід тканинного фактора з ушкоджених тканин активує зовнішній шлях коагуляції й призводить до різкого збільшення генерації тромбіну [10]. Це супроводжується інтенсивним перетворенням фібриногену на фібрин, активацією та агрегацією тромбоцитів, а також утворенням значної кількості продуктів деградації фібрину. Реакція гострої фази, опосередкована про-запальними цитокінами (передусім ІЛ-6), зумовлює підвищення рівня фібриногену, факторів VIII і V, що розглядається як адаптивна спроба стабілізувати утворені тромби й обмежити крововтрату [29]. Водночас у частини хворих, особливо в умовах масивної кровотечі, шоку, вираженого ацидозу та гемодилуції, спостерігається раннє виснаження фібриногену та інших факторів згортання, що призводить до формування гіпокоагуляційного компонента травматичної коагулопатії [1, 3]. Таким чином, сама травма може проявлятися як гіперкоагуляцією, так і гіпокоагуляцією, а співвідношення цих компонентів залежить від тяжкості ушкодження, обсягу крововтрати, характеру інфузійної терапії та супутньої патології.

Травматична коагулопатія нині розглядається як динамічний синдром, що охоплює дисфункцію всіх ланок гемостазу. На рівні судинної стінки реалізується виражена ендотеліальна активація, яка проявляється підвищенням вивільнення фактора Віллебранда, зниженням активності ADAMTS13, підвищенням проникності та порушенням антикоагулянтних властивостей ендотелію [41]. На фоні надмірної коагуляційної активності швидко споживаються АТІІІ, протеїн С і протеїн S, що додатково зменшує потенціал ендогенних антикоагулянтних механізмів. Одночасно відбувається перегрупування тромбоцитарної популяції з

підвищенням середнього об'єму тромбоцитів та ширини їх розподілу, що характеризує більшу частку молодих, високореактивних форм і підсилює протромботичний потенціал.

У лабораторній діагностиці травматичної коагулопатії найбільш широко застосовують такі маркери, як D-димер, протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення (PT/INR), активований частковий тромбoplastиновий час (aPTT) та концентрація фібриногену. Значне зростання D-димеру відображає активну деградацію фібрину та є одним із найчутливіших показників активації коагуляції й фібринолізу [10]. Подовження PT/INR і aPTT пов'язують з виснаженням відповідних факторів згортання, однак низка досліджень свідчить, що у частини пацієнтів зі стійкою гіперкоагуляцією ці показники можуть залишатися в межах референтних значень, тоді як глобальні тести (тромбоеластографія, тест генерації тромбіну) виявляють виражений протромботичний зсув [29]. Це зумовлює певні розбіжності в оцінці чутливості стандартних коагулограм: одні автори розглядають їх як базовий інструмент виявлення коагулопатії [10], тоді як інші наголошують на їх обмеженій інформативності в умовах посттравматичної гіперкоагуляції та необхідності доповнення глобальними методами оцінки гемостазу [41].

Окрему увагу привертає дисрегуляція фібринолітичної системи після травми та хірургічних втручань. У частини пацієнтів у ранній фазі ушкодження домінує гіперфібриноліз, який супроводжується значною кровотечею, швидким зниженням фібриногену, підвищенням рівня продуктів деградації фібрину та D-димеру [10]. Натомість інші дослідження демонструють, що вже після стабілізації гемодинаміки у більшості постраждалих формується протилежний стан — гіпофібриноліз або так званий «fibrinolysis shutdown», пов'язаний із підвищенням концентрації PAI-1, зниженням активності плазміну та збереженням високих рівнів D-димеру при одночасно низькому ступені лізису згустка за даними тромбоеластографії [29, 42]. Такі розбіжності частково пояснюються різними часовими «зрізами» спостережень: гіперфібриноліз

частіше реєструють у гостру фазу шоку, тоді як гіпофібриноліз переважає на етапі відносної стабілізації, зберігаючись упродовж тижнів і місяців та асоціюючись з підвищеним ризиком венозних тромбоемболій.

Важливу роль у підтриманні патологічного гемостатичного профілю відіграють інфекційні ускладнення, системна запальна відповідь, стрес та масивна трансфузійна терапія. Інфекція та сепсис супроводжуються збільшенням продукції TNF- α , IL-6 та інших прозапальних медіаторів, які посилюють ендотеліальну активацію, стимулюють вивільнення vWF і сприяють подальшому зниженню ADAMTS13, що підтримує схильність до мікротромбозів [10]. Стрес-індукований викид катехоламінів сприяє мобілізації тромбоцитів зі сховищ, підвищенню рівня факторів VIII і V, посиленню вазоконстрикції та поглибленню ішемії тканин [29]. Масивні трансфузії, у свою чергу, призводять до гемодилуції, зниження концентрацій АТШ і природних антикоагулянтів, порушення функції тромбоцитів через дію консервантів та цитрату, що потенційно посилює як кровоточивість, так і ризик тромбозу залежно від стадії процесу [2, 4]. Таким чином, травма, інфекція, системне запалення та трансфузійна терапія формують складний «фон», на якому розгортається травматична коагулопатія.

Особливим клінічним сценарієм є ампутація нижніх кінцівок, яка поєднує всі перелічені механізми та має додаткові чинники ризику. У пацієнтів з ампутуваними нижніми кінцівками формується стійкий венозний стаз у зоні культі, порушується дія м'язової помпи, зазнає ушкодження локальна мікроциркуляція, а процес ремоделювання тканин супроводжується хронічним асептичним або інфекційним запаленням [20].

Nguyen та співавт. (2025) показали, що в перші тижні після травматичної ампутації спостерігається виражене підвищення рівня фібриногену, факторів VIII і V, vWF та D-димеру у поєднанні зі зниженням активності АТШ, протеїну С і протеїну S [43]. Такі зміни інтерпретуються як формування тривалого протромботичного фенотипу. Подібні результати наводять Argandykov та

співавт. (2024), які описують «синдром персистуючої гіперкоагуляції» у пацієнтів після ампутації, особливо у військових з вибуховими ушкодженнями [6].

Частота венозних тромбоемболічних ускладнень у цій категорії хворих є значно вищою, ніж у загальній хірургічній популяції. За даними Nguyen та співавт. (2025), у цивільних пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок частота ВТЕ становить 8–12%, тоді як у військовослужбовців із вибуховими травмами — 22–28% [43]. Fang і Rodriguez (2016) наводять нижчі показники (близько 4–6% у цивільних), що, імовірно, пов'язано з системним упровадженням тривалої тромбопрофілактики та протоколів ранньої мобілізації [20]. У дослідженні Argandykov та співавт. (2024) показано, що підвищений ризик ВТЕ зберігається щонайменше протягом року після ампутації, що підтверджує тривалий характер гемостатичних змін [6].

У лабораторному профілі пацієнтів з ампутаціями найчастіше реєструють стійке підвищення D-димеру впродовж декількох місяців, що відображає активний обіг фібрину й процеси тромбоутворення та тромболізу в судинах культі [43]. Зміни PT/INR та aPTT мають більш варіабельний характер: одні автори фіксують їх помірне подовження на тлі споживання факторів згортання [6], інші відзначають швидке повернення цих показників до референтних значень, тоді як глобальні тести свідчать про збереження гіперкоагуляційного профілю.

Практично всі дослідники погоджуються щодо підвищення рівнів фібриногену, факторів VIII і V як маркерів гіперкоагуляції, а також зниження активності АТІІІ, протеїну С та протеїну S як відображення виснаження природних антикоагулянтів [6, 43]. Одночасне підвищення vWF:Ag і зниження ADAMTS13 розцінюють як ознаку ендотеліальної дисфункції, що сприяє мікротромбозам у зоні культі.

Вираженість і тривалість гемостатичних порушень суттєво залежать від рівня ампутації, терміну, що минув від операції, та особливостей протезування.

За даними Fang і Rodriguez (2016), при високих ампутаціях (вище коліна) спостерігається найбільш виражений венозний стаз і гіперкоагуляція, тоді як при ампутаціях на рівні стопи гемостатичні зміни менш значні [20].

Nguyen та співавт. (2025) демонструють, що найбільші відхилення показників гемостазу припадають на період перших 0–3 місяців, часткове відновлення відбувається впродовж 3–12 місяців, однак у 30–40% пацієнтів ознаки гіперкоагуляції зберігаються й після року. Протезування також має амбівалентний вплив: надто раннє може посилювати локальну мікротравматизацію та ендотеліальне ушкодження, тоді як надто пізнє поглиблює венозний стаз. Оптимальним вважають проведення протезування через 6–12 тижнів після операції за умови задовільного загоєння рани [20, 43].

Узагальнюючи, можна стверджувати, що порушення гемостазу при травмі та ампутації нижніх кінцівок мають багатокomпонентний характер і включають комплекс взаємопов'язаних змін: тромбіновий вибух, ендотеліальну активацію, дисбаланс коагуляції та антикоагуляції, гіпер- або гіпофібриноліз, венозний стаз і хронічне запалення. Для пацієнтів із ампутуваними нижніми кінцівками це означає тривалий протромботичний стан, високий ризик венозних тромбоемболій, тромбозів культі та ускладнень протезування, що обґрунтовує необхідність детальної гемостатичної оцінки й персоналізованої тромбопрофілактики, особливо в умовах воєнного часу, коли кількість таких хворих істотно зростає.

Фібриноліз є одним із найбільш динамічних і суперечливих компонентів посттравматичної відповіді, оскільки його стан може змінюватися протягом годин, переходячи від надмірної активності до майже повного пригнічення. У гострий період тяжкої травми в частини пацієнтів формується гіперфібриноліз, що супроводжується активною деградацією фібрину, масивною кровотечею та критичним зниженням рівня фібриногену. За даними Brohi та співавт. (2008), гіперфібриноліз реєструється приблизно у 18–20% постраждалих, асоційованих із геморагічним шоком та високою летальністю [10]. У таких випадках швидке

введення інгібіторів фібринолізу (передусім транексамової кислоти) розглядають як ключовий елемент терапії. Аналогічні результати наведені у дослідженні українських авторів [3], де у пацієнтів із політравмою відзначено різке підвищення D-димеру та ознаки системного розпаду фібрину вже в перші години після травми.

Однак інша група досліджень вказує, що гіперфібриноліз є лише короткочасною фазою. За Johansson та Stensballe (2017), а також Moore та співавт. (2019), у переважної більшості пацієнтів після початкової стабілізації гемодинаміки розвивається гіпофібриноліз, або так званий "fibrinolysis shutdown" [29, 41]. Цей стан характеризується тривалим підвищенням рівня інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), зниженням активності плазміну, збереженням високих рівнів D-димеру без реального зростання лізису згустка та підвищеним ризиком венозних тромбоемболій (VTE). За даними Moore та співавт. (2019), до 50–60% пацієнтів після тяжкої травми демонструють ознаки гіпофібринолізу протягом перших трьох діб, а у частини постраждалих він може зберігатися навіть довше [42].

Ці погляди частково суперечать раннім висновкам Brohi et al. (2008), згідно з якими гіперфібриноліз є основним патогенетичним механізмом. Розбіжність пов'язана, ймовірно, з різними часовими точками спостереження та відмінностями у характеристиках вибірок: Brohi досліджували пацієнтів у гостру фазу шоку, тоді як Johansson і Moore — пацієнтів у періоді відносної стабілізації [10, 29, 41]. В українському клінічному контексті подібні суперечності також описані: роботи Вишинської (2023) підтверджують гострий гіперфібриноліз після травми, тоді як клінічні спостереження Бойчака та співавт. (2022) демонструють розвиток вторинного гіпофібринолізу у хворих із вогнепальними пораненнями [1, 3].

Отже, клінічна закономірність полягає в тому, що гіперфібриноліз переважає у перші години після травми, тоді як у проміжку 24–48 годин домінує

гіпофібриноліз, який може тривати тижнями та асоціюється з підвищеним ризиком тромбозу.

Порушення гемостазу після травми обтяжуються такими чинниками, як інфекція, системний стрес і масивна трансфузійна терапія. Кожен із цих компонентів по-своєму модифікує рівень коагуляційної активності, сприяючи або кровоточивості, або тромбоутворенню.

Brohi et al. (2008) відзначають, що інфекційні ускладнення стимулюють потужну прозапальну відповідь, зростання рівнів TNF- α і IL-6, які, у свою чергу, активують ендотелій і збільшують секрецію фактора Віллебранда (vWF) [10]. На тлі цього знижується активність ADAMTS13 — протеази, що розщеплює великі мультимери vWF, — що веде до мікротромбозів у мікроциркуляторному руслі. Подібні процеси описані й українськими клініцистами [3], які спостерігали зростання vWF:Ag та порушення мікроциркуляції при септичних ускладненнях політравми.

Стрес-індуковане підвищення рівня катехоламінів призводить до мобілізації тромбоцитів зі сховищ селезінки, активації факторів VIII та V і підвищення в'язкості крові [29]. Цей механізм суттєво посилює гіперкоагуляцію, особливо у критичних станах. У роботах вітчизняних дослідників також наголошено, що симпато-адреналова активація при бойових травмах підсилює протромботичний фенотип [1].

Великий обсяг інфузій та переливань крові спричиняє гемодилуцію, зниження АТІІІ, Protein C і Protein S, а також порушення тромбоцитарної функції через цитрат і консерванти. Бондар та Пилипенко (2018) підкреслюють, що саме у пацієнтів із масивними трансфузіями формується змішаний тип травматичної коагулопатії, у якому гіпокоагуляція від гемодилуції поєднується з гіперкоагуляцією, зумовленою ендотеліальною активацією. Масивні трансфузії також впливають на фібриноліз: вони можуть як посилювати гіперфібриноліз через виснаження фібриногену, так і викликати гіпофібриноліз через збільшення

PAI-1 — феномен, описаний як в іноземних (Moore et al., 2019), так і у вітчизняних дослідженнях (Vyshynska, 2023).

1.3. Гемостатичні зміни у пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок

Ампутація нижньої кінцівки є складним клінічним станом, що поєднує у собі декілька патогенетичних тригерів порушень гемостазу: первинне травматичне ушкодження, операційний стрес, тривалу іммобілізацію, порушення венозного відтоку та ендотеліальну дисфункцію. На відміну від класичної хірургічної травми, ампутація спричиняє не лише гострі, але й хронічні гемостатичні зміни, формуючи тривалий протромботичний стан, який може зберігатися роками.

У пацієнтів з ампутаціями нижніх кінцівок гемостатичні порушення мають тривалий і виражений характер завдяки поєднанню травматичного компонента, операційного втручання та хронічної іммобілізації. Роботи Alsheef et al. (2019) та Serqueira et al. (2024) свідчать, що ампутація спричиняє стійкий протромботичний стан, який характеризується підвищенням фібриногену, факторів VIII та V, активацією тромбоцитів та пригніченням природних антикоагулянтів — АТІІІ, Protein C та Protein S. Argandykov et al. (2024) зазначають, що у військових із травматичними ампутаціями ендотеліальна дисфункція виражена значно сильніше, ніж у цивільних, що пов'язано з вибуховими ушкодженнями, масивною крововтратою та тяжкими поєднаними травмами [6].

Важливу роль відіграє венозний стаз у культурі кінцівки — Yeager et al. (1995) показали, що він значно підвищує ризик ВТЕ, формуючи локальне середовище для пристінкових тромбів [59]. Serqueira et al. (2024) підтвердили, що високі ампутації супроводжуються найбільш вираженим застоєм, тоді як ампутації стопи асоційовані з мінімальнішим гемостатичним дисбалансом [12].

Частота ВТЕ у пацієнтів після ампутацій значно варіює залежно від характеристик вибірки та тактики профілактики. Yeager et al. (1995) повідомляють про 11% випадків ДВТ серед госпіталізованих пацієнтів після ампутації, тоді як систематичний огляд Alsheef et al. (2019) подає ширший діапазон — від 4% до 28% [5, 59]. Argandykov et al. (2024) вважають, що найвищий ризик спостерігається у військових пацієнтів (22–28%) [6], тоді як Serqueira et al. (2024) демонструють зниження ризику до 8–10% при суворому дотриманні протоколів тромбопрофілактики [12].

Лабораторні маркери вказують на хронічний характер змін. D-димер часто залишається підвищеним до 3–6 місяців після операції [5], а рівні FVIII можуть залишатися збільшеними понад рік. PT та aPTT змінюються різноспрямовано: якщо PT частіше нормалізується відносно швидко, то aPTT може залишатися подовженим через виснаження факторів XI та VIII [6]. Підвищення vWF:Ag і зниження ADAMTS13, описані Serqueira et al. (2024), відображають стан ендотеліальної активації, що сприяє мікротромбоутворенню [12].

Вплив рівня ампутації та часу після операції також є суттєвим. За Serqueira et al. (2024), високі ампутації супроводжуються найбільш вираженим порушенням гемостазу, тоді як низькі ампутації пов'язані з менш інтенсивними змінами [12]. Хронологічно найбільш значні зсуви спостерігаються у перші 0–3 місяці, з частковим відновленням у межах 3–12 місяців, однак у 30–40% пацієнтів гіперкоагуляція зберігається навіть через рік [6]. Протезування також впливає на гемостаз: раннє може підсилювати локальне запалення та мікротравматизацію тканин, тоді як пізнє сприяє венозному стазу через тривалу іммобілізацію [12].

Отже, ампутація нижньої кінцівки формує комплексні та стійкі порушення системи гемостазу, що поєднують ендотеліальну дисфункцію, венозний стаз, активацію коагуляційного каскаду, пригнічення фібринолізу та виснаження антикоагулянтних механізмів. Високий ризик тромбоемболічних ускладнень, що зберігається протягом багатьох місяців, навіть після клінічного відновлення,

підкреслює необхідність індивідуалізованої тромбопрофілактики та регулярного лабораторного моніторингу у таких пацієнтів.

Гемостатичні порушення у пацієнтів з ампутацією нижніх кінцівок є багатофакторними й тривалими. Травма, операційне втручання, венозний стаз і ендотеліальна дисфункція формують хронічний протромботичний стан, який може зберігатися роками. Висока частота ВТЕ, стійкі лабораторні відхилення, дисбаланс коагуляції та антикоагуляції й порушення фібринолізу визначають важливість ретельного моніторингу гемостазу та індивідуалізованої тромбопрофілактики. Попри наявність численних досліджень, погляди різних авторів на тривалість та механізми цих змін розходяться, що свідчить про складність патофізіології та необхідність подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Контингент дослідження

У дослідження було включено 60 осіб, поділених на три групи залежно від наявності ампутації нижньої кінцівки та часу, що минув після операції. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб без ампутацій та без хронічних системних захворювань, що могли б впливати на систему гемостазу. Стать розподілена рівномірно — 50% чоловіків і 50% жінок. Віковий діапазон складав 28–57 років, середній вік — близько 43 років. Контрольна вибірка була збалансованою та репрезентативною щодо осіб середнього віку, що забезпечує коректність порівняння з клінічними групами.

До групи пацієнтів із ампутацією нижньої кінцівки в терміни до 3 місяців після втручання було включено 20 осіб. У цій групі переважали чоловіки — 70% порівняно з 30% жінок. Вік коливався від 26 до 68 років, середній показник становив приблизно 46 років. Характерною особливістю раннього постампутаційного періоду є інтенсивні патофізіологічні зміни, зокрема активація тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, що обумовлює значні варіації лабораторних параметрів. Переважання чоловіків у цій групі відображає сучасну епідеміологічну ситуацію, у якій травматичні ураження, включно з пов'язаними з воєнними діями, частіше трапляються серед чоловічого населення.

Третю групу становили пацієнти, у яких після ампутації минув рік або більше. Сукупність також включала 20 осіб, із яких 60% були чоловіки і 40% — жінки. Вікові межі становили 30–71 рік, середній вік — 47 років. Ця група дозволяє оцінити довготривалі зміни гемостазу, які сформувалися після стабілізації стану та завершення основного періоду післяопераційної реорганізації системи згортання крові. Відомо, що навіть через рік після

ампутації у значної частини пацієнтів можуть зберігатися ознаки хронічної гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції та порушення фібринолітичного потенціалу, що має ключове клінічне значення.

Порівняння трьох груп засвідчує, що, попри близькі вікові характеристики, групи з ампутаціями суттєво відрізняються за статтю та тривалістю впливу травматичного чинника. У ранній постампутаційній фазі переважає молодший та середній вік, тоді як у тривалому періоді частіше трапляються пацієнти старших вікових категорій. Загалом домінування чоловіків у групах з ампутацією пояснюється більшою частотою травматичних ушкоджень у чоловічої популяції, особливо в умовах військового конфлікту в Україні. Водночас однорідність груп за кількістю учасників і порівнянний віковий профіль забезпечують можливість коректного статистичного аналізу та підвищують валідність отриманих результатів щодо особливостей порушень гемостазу в різні періоди після втрати нижньої кінцівки.

2.2. Методика забору біоматеріалу та проведення лабораторного аналізу

Забір венозної крові проводили у вакуумні пробірки з 3,2% натрію цитратом (співвідношення крові та антикоагулянту 9:1) для виконання коагуляційних та гемостазіологічних тестів, а також у пробірки з EDTA-K₂ для визначення тромбоцитарних індексів (PLT, MPV, PDW). Після забору проводили центрифугування зразків протягом 15 хв при близько 2500 g з наступним отриманням плазми; у разі потреби для дослідження показників в системі згортання використовували повторне центрифугування для отримання плазми, бідної на тромбоцити (PPP). Рутинні коагуляційні аналізи (PT/INR, aPTT, фібриноген, D-димер) виконували впродовж перших 4 годин після забору. Зразки для оцінки показників системи фон Віллебранда (vWF:Ag, vWF:Act), FVIII та функціональних білків зберігали при -70 °C; розморожування

допускалося одноразово, відповідно до стандартів роботи з гемостатичними білками.

Визначення тромбоцитарних індексів — PLT ($\times 10^9/\text{л}$), MPV (фл) та PDW (%) — здійснювалося на автоматичному 5-диференційному гематологічному аналізаторі Sysmex XN-серії, який використовує флуоресцентну проточну цитометрію та імпедансний метод для підрахунку та морфологічної оцінки тромбоцитів. Коагуляційні скринінгові тести — протромбіновий час (PT), міжнародне нормалізоване відношення (INR), активований частковий тромбoplastиновий час (aPTT) та рівень фібриногену — визначали методом оптичної та механічної коагулометрії на автоматичному аналізаторі Siemens Atellica COAG 360, який забезпечує високу точність та відтворюваність тестів плазмового гемостазу. Рівень D-димеру (мг/л FEU) визначали методом імунотурбідиметрії.

Для дослідження інгібіторів коагуляції та білків-регуляторів згортання — антитромбіну III (АТІІІ), протеїну С та протеїну S — застосовували хромогенну та імунотурбідиметричну методики на коагуляційній платформі STA-R Evolution, що забезпечує визначення як активності, так і функціональних дефіцитів цих білків. Оцінку ендотеліально-тромбоцитарної ланки гемостазу проводили шляхом визначення антигену фактору фон Віллебранда (vWF:Ag) та його активності (vWF:Act) за допомогою реагентів Siemens Innovance vWF:Ag/vWF:Ac на аналізаторі Siemens Atellica COAG 360. Активність VIII фактора (FVIII) визначали коагуляційним одностадійним методом або хромогенним тестом залежно від характеристик реагентів, також на платформі Atellica COAG. Дослідження активності металопротеази ADAMTS13 проводили на мікропланшетному рідері ВіоТек Ероч 2, відповідно до специфікації виробника.

Таким чином, у дослідженні оцінювали такі групи показників: тромбоцитарні індекси (PLT, MPV, PDW), коагуляційні параметри (PT, INR, aPTT, фібриноген), маркери фібринолізу (D-димер), інгібітори та регулятори

плазмового гемостазу (антитромбін III, протеїн C, протеїн S), показники ендотеліальної функції та тромбоцитарної активації (vWF:Ag, vWF:Act, FVIII), активність ADAMTS13.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного пакета MS Office 2013; для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували t-критерій Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при рівні $p < 0,05$ відповідно до критеріїв параметричної статистики.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Особливості показників триомбоцитарної ланки гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки

У ході дослідження виявлено чіткі відмінності у тромбоцитарній ланці гемостазу між контрольною групою та пацієнтами після ампутації нижніх кінцівок. У здорових осіб кількість тромбоцитів становила $259,4 \pm 10,09 \times 10^9/\text{л}$, що відповідає типовим значенням для популяції без гострих або хронічних порушень гемостазу. Натомість у пацієнтів у ранній післяампутаційній фазі (<3 місяців) спостерігалось значне підвищення цього показника — $311,1 \pm 10,14 \times 10^9/\text{л}$, а у групі з терміном після ампутації ≥ 1 року рівень тромбоцитів залишався підвищеним порівняно з контролем, становлячи $289,4 \pm 8,28 \times 10^9/\text{л}$, хоча й наближався до нижчих значень, ніж у ранній фазі (рис. 3.1).

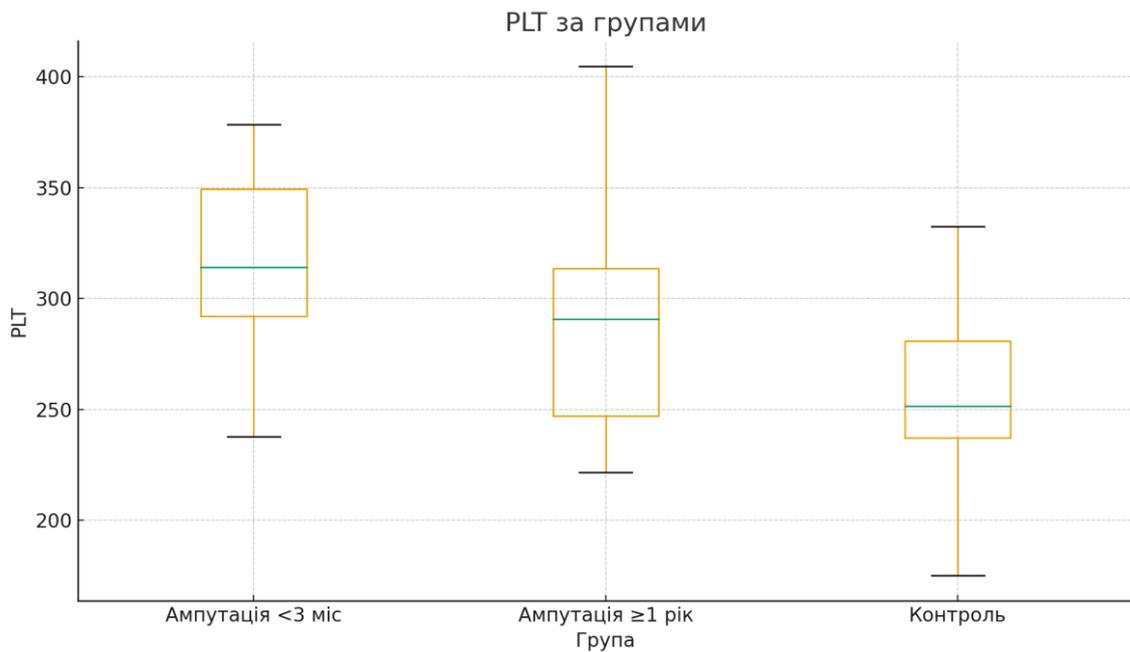


Рис. 3.1. Розподіл PLT у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Підвищення PLT у ранні терміни після ампутації відповідає класичним механізмам посттравматичної гіперкоагуляції. Гострий травматичний процес та хірургічне втручання супроводжуються активацією мегакаріоцитопоезу під впливом прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, який є ключовим стимулятором продукції тромбопоєтину (ТРО). Саме така ІЛ-6-ТРО-залежна активація мегакаріоцитарної лінії пояснює ранній реактивний тромбоцитоз, що добре узгоджується з даними Brohi et al. (2008) та підтверджується клінічними спостереженнями Johansson et al. (2017), які описують аналогічний механізм у пацієнтів із тяжкою травмою [10, 29]. Додатковим фактором є венозний стаз у тканинах культі, що формується внаслідок зниження м'язової помпи та гіподинамії, особливо виражених у перші місяці після ампутації. За даними Fang & Rodriguez (2016), саме уповільнення кровотоку сприяє активації тромбоцитів та створенню умов для мікротромбоутворення, що також може підтримувати реактивний тромбоцитоз [20].

Збереження підвищених значень тромбоцитів у пацієнтів із давністю ампутації ≥ 1 року свідчить про неповне відновлення гемостатичного гомеостазу. Такі дані узгоджуються з результатами Argandykov et al. (2024), які показали, що навіть через 12–18 місяців після хірургічного відновлення у пацієнтів з ампутацією нижніх кінцівок зберігаються ознаки хронічного протромботичного фенотипу, зокрема підвищення PLT, збільшення рівнів vWF:Ag та FVIII, а також тенденція до підвищеної тромбіногенезної активності [6]. Порівняльні результати Nguyen et al. (2025) також підтверджують, що у більшості таких пацієнтів кількість тромбоцитів перевищує контрольні значення приблизно на 10–20%, що свідчить про стійкі адаптаційні чи компенсаторні реакції з боку системи гемостазу [43].

Українські дослідження у сфері травматології та реконструктивної хірургії [2, 4] демонструють подібні тенденції: високі рівні PLT характерні для гострої посттравматичної фази, тоді як через 6–12 місяців показники знижуються, але нерідко залишаються на межі верхньої норми, що відображає тривалий вплив

ендотеліальної дисфункції, хронічного низькоградусного запалення та змін у мікроциркуляції.

Підвищений рівень тромбоцитів має важливі клінічні наслідки. Зокрема, він асоціюється з підвищеною ймовірністю венозних тромбоемболічних ускладнень, що підтверджують Nguyen et al. (2025), а також зі збільшеною чутливістю до прозапальних станів та ризиком активації тромбінового каскаду [43]. У поєднанні з підвищенням рівнів vWF та FVIII та зниженням антикоагулянтних білків така ситуація може підсилювати схильність до мікротромбозів, у тому числі у тканинах культі. Збереження тромбоцитозу через рік чи більше може вказувати на стійкі зміни у взаємодії тромбоцитів та ендотелію, що підтверджено результатами Argandykov et al. (2024), які описують персистуючу ендотеліальну активацію у цієї категорії пацієнтів [6].

Таким чином, аналіз PLT показує, що ампутація нижніх кінцівок, незалежно від її терміну, супроводжується довготривалими змінами у тромбоцитарній ланці гемостазу. Найбільша вираженість тромбоцитозу спостерігається у перші три місяці після операції, що відповідає фазі активного посттравматичного ремоделювання, тоді як через рік зберігаються помірні, але стабільні відхилення, що свідчить про тривалий протромботичний стан. Такі результати узгоджуються з даними українських та міжнародних досліджень і підкреслюють необхідність тривалого моніторингу системи гемостазу у пацієнтів після ампутації.

Середній об'єм тромбоцитів (MPV) є важливим інформативним показником, що відображає функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу, активність мегакаріоцитопоезу та ступінь тромбоцитарної активації. У контрольній групі значення MPV становило $9,1 \pm 0,22$ fL, що відповідає референтним показникам для здорової дорослої популяції. У пацієнтів у ранній післяампутаційній фазі (<3 місяців) зафіксовано підвищення цього показника до $9,9 \pm 0,29$ fL, а у групі з терміном після ампутації ≥ 1 року MPV зростав ще більше — до $10,1 \pm 0,25$ fL (рис. 3.2).

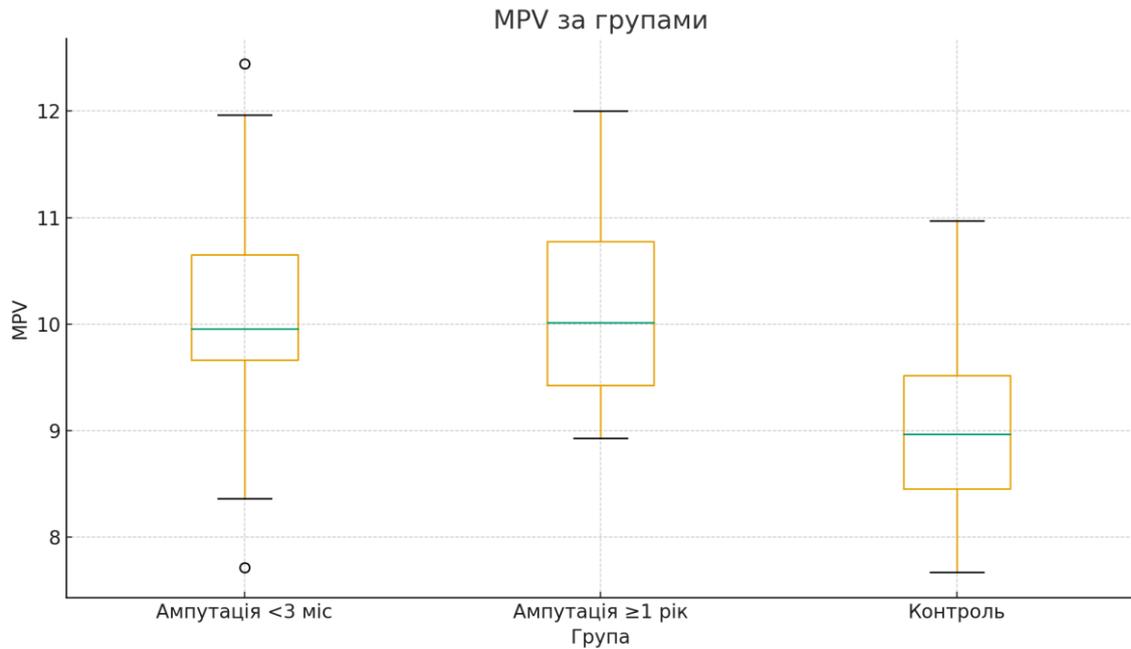


Рис. 3.2. Розподіл MPV у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Підвищення MPV після ампутації нижніх кінцівок є патофізіологічно закономірним. Збільшений об'єм тромбоцитів свідчить про перевагу молодих, метаболічно активних клітин, які продукуються у відповідь на підвищену потребу в тромбоцитах після травматичного ушкодження. Підвищений рівень прозапальних цитокінів, особливо IL-6, індукує посилений мегакаріоцитопоез, і, відповідно, активація тромбоцитарної ланки є характерною для посттравматичного періоду [6]. Відтак, зростання MPV у нашій вибірці узгоджується з описаними авторами механізмами: більший MPV означає тромбоцити з підвищеною адгезивністю та прокоагулянтним потенціалом.

Важливою є динаміка MPV залежно від часу після ампутації. У ранній період (<3 місяців) формування великих тромбоцитів зумовлене гострою активацією тромбоцитарної та ендотеліальної ланок у відповідь на ушкодження, ішемію тканин культі та реологічні зміни. Після року значення MPV продовжують зростати, що є ознакою стійкого протромботичного фенотипу — механізму, описаного Argandykov et al. (2024), які повідомили про тривалі та

системні прояви ендотеліальної активації у пацієнтів після ампутацій, зокрема підвищені показники vWF та FVIII, що можуть підтримувати тромбоцитарну реактивність [6]. Дослідження Nguyen et al. (2025) також підтверджують, що навіть через 12 місяців після ампутації у більшості пацієнтів тромбоцити зберігають високий функціональний та активаційний потенціал, що супроводжується збільшенням MPV [43].

Підвищений MPV має важливі клінічні наслідки. Такі тромбоцити мають більшу кількість гранул, вищу експресію GPIIb/IIIa-рецепторів, швидше реагують на адреналін та тромбін і проявляють сильнішу агрегаційну здатність. Ці властивості підсилюють ризик венозних тромбоемболій — у пацієнтів після ампутації він становить 8–12% серед цивільних і 22–28% серед військових [43]. З іншого боку, підвищений MPV свідчить про мікротромботичні процеси у тканинах культі та порушення мікроциркуляції, що узгоджується з висновками Fang & Rodriguez (2016) щодо ролі венозного стазу та порушеної ендотеліальної регуляції [20].

Порівняння з українськими даними також свідчить про характерне підвищення тромбоцитарної активності у посттравматичному періоді. Зокрема, у роботах Черній (2019) повідомляється про стабільне підвищення MPV у пацієнтів після тяжких травм та великих оперативних втручань, особливо у періоди, коли зберігаються ознаки системного запалення та ендотеліальної дисфункції [4].

Таким чином, збільшення MPV у пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок є надійним маркером тривалої активації тромбоцитів, що відображає як гостру посттравматичну реакцію, так і персистуючий тромботичний ризик. Підвищення MPV у групі ≥ 1 року після ампутації свідчить, що навіть віддалений період після операції характеризується незавершеною нормалізацією тромбоцитарної ланки гемостазу, що потребує тривалого клінічного моніторингу та потенційної корекції.

Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) є інформативним маркером неоднорідності тромбоцитарної популяції та відображає ступінь активації тромбоцитів, варіабельність їх морфологічного складу та інтенсивність мегакаріоцитопоезу. У контрольній групі значення PDW становило $13,5 \pm 0,41\%$, що відповідає нормальним показникам для здорової популяції. У групі пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок у терміни <3 місяців цей показник істотно підвищувався — до $16,8 \pm 0,37\%$, а в групі ≥ 1 року після ампутації залишався підвищеним — $15,5 \pm 0,32\%$, що свідчить про тривалі зміни у тромбоцитарній ланці гемостазу (рис. 3.3).

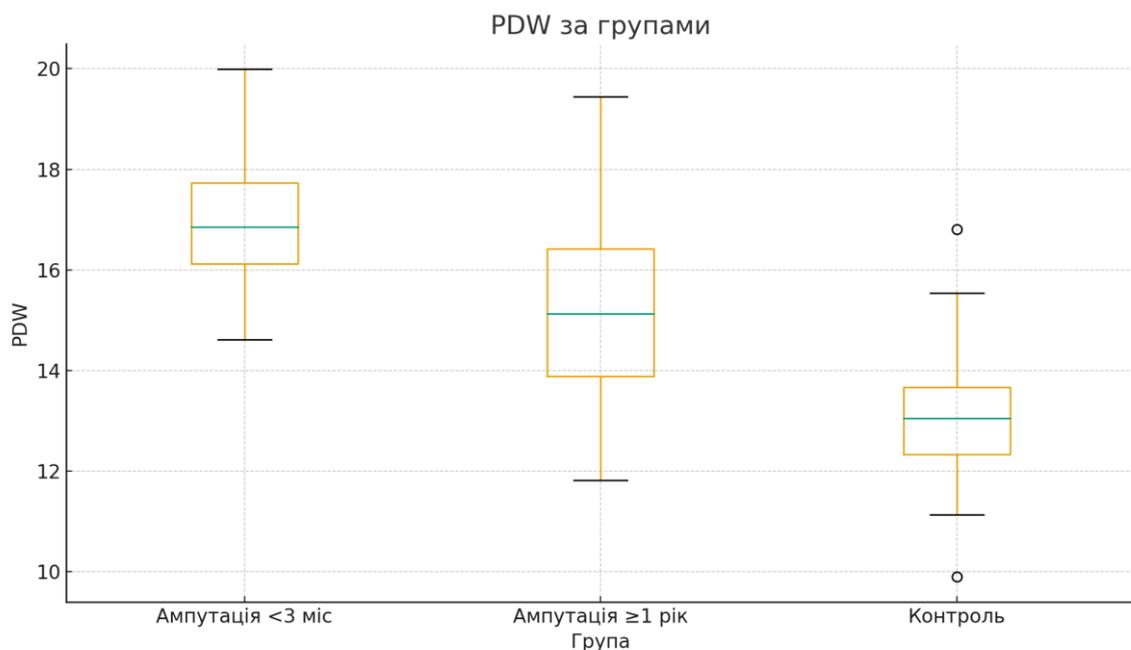


Рис. 3.3. Розподіл PDW у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Підвищення PDW у ранній постампутаційній фазі є закономірним результатом інтенсивної тромбоцитарної активації у відповідь на травму, втрату тканин та хірургічне втручання. За Brohi et al. (2008), гостра травма супроводжується масивним викидом молодих тромбоцитів, що мають більший розмір, виражений прокоагулянтний потенціал і підвищену реактивність [10]. Відповідно, гетерогенність тромбоцитарної популяції зростає, що

відображається у підвищеному PDW. Johansson et al. (2017) також демонструють, що системний стрес, ендотеліальна активація та високі рівні прозапальних цитокінів (зокрема IL-6) посилюють мегакаріоцитарну відповідь, створюючи тромбоцитарну популяцію зі збільшеним діапазоном об'єму [29].

У групі пацієнтів із давністю ампутації ≥ 1 року PDW знижувався порівняно з раннім періодом, але залишався вищим за контрольні значення. Такий результат узгоджується з даними Nguyen et al. (2025), які описують феномен стійкої тромбоцитарної активації навіть через рік після ампутації [43]. Серед патофізіологічних механізмів виділяють хронічний венозний стаз у куксі, мікротромботичні процеси, дисрегуляцію тромбопоетину та довготривале порушення ендотеліальної функції. Argandykov et al. (2024) також підтверджують, що тромбоцитарні зміни у пацієнтів із травматичними ампутаціями, особливо пов'язаними з вибуховими ураженнями, мають тривалий характер і можуть зберігатися роками [6].

Підвищені значення PDW свідчать про наявність різновікових та різноморфних тромбоцитів, що є ознакою їх активного споживання та компенсаторного посиленого тромбопоезу. Це має важливі клінічні наслідки: тромбоцити з різним об'ємом демонструють нерівномірну агрегаційну здатність, що призводить до нестабільної тромбоцитарної відповіді та підвищує ризик тромбоутворення. Дані Fang & Rodriguez (2016) підтверджують, що після ампутацій нижніх кінцівок варіабельність тромбоцитарної популяції корелює з частотою мікротромбозів у судинах культі та ризиком тромбоемболічних ускладнень [20].

Підвищення PDW також узгоджується з українськими клінічними спостереженнями. Зокрема, у роботі Бондар та співавт. (2018) вказано, що після великих травматичних ушкоджень тромбоцитарна реактивність і неоднорідність клітинного складу зберігаються тривалий час, що підтверджує отримані нами результати [2].

Таким чином, підвищені значення PDW у пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок — як у ранній, так і у віддаленій фазах — є ознакою тривалого дисбалансу в тромбоцитарній ланці гемостазу. Цей показник відображає порушення регуляції тромбоцитопоезу, ендотеліальну дисфункцію та підвищену тромботичну готовність організму, що має важливе значення для прогнозування тромботичних ускладнень та визначення потреби у профілактичних стратегіях.

3.2. Особливості коагуляційних параметрів гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки

Протромбіновий час (PT) є ключовим тестом, що характеризує стан зовнішнього шляху коагуляції та відображає активність факторів II, V, VII та X, а також фібриногену. У контрольній групі тривалість PT становила $13,1 \pm 0,12$ с, що відповідає нормальним референтним значенням дорослого населення. У пацієнтів у ранній післяампутаційній фазі (<3 місяців) PT подовжувався до $14,5 \pm 0,22$ с, а у групі ≥ 1 року після ампутації зберігався на підвищеному рівні — $14,2 \pm 0,18$ с, порівняно з контролем (рис. 3.4).

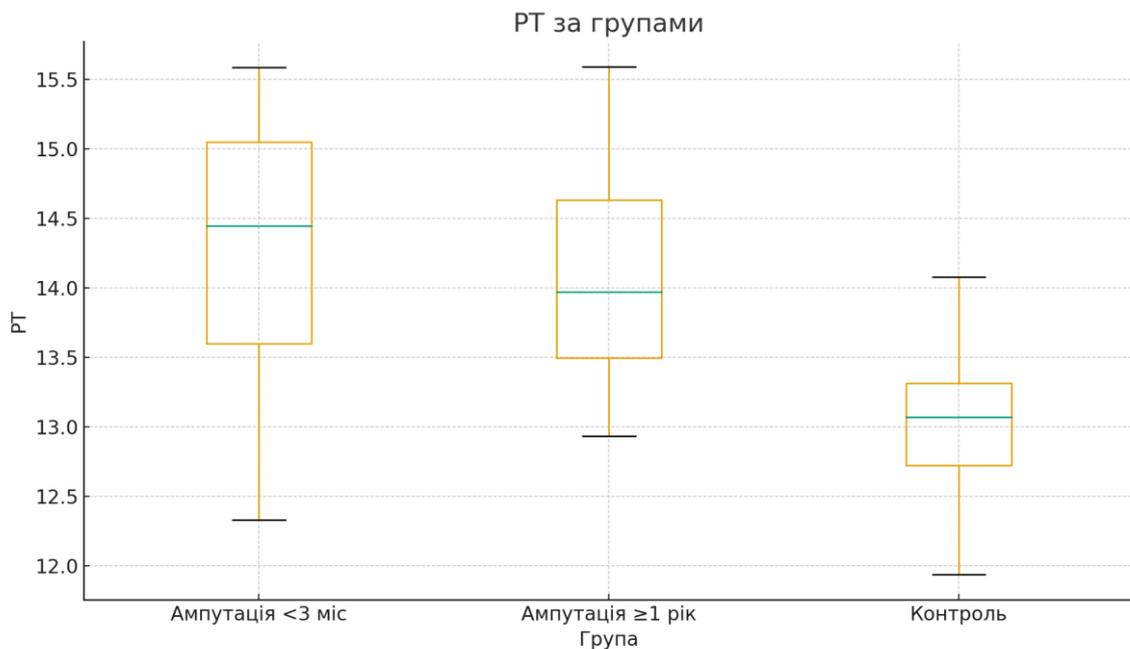


Рис. 3.4. Розподіл PT у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Подовження PT у ранній постампутаційній фазі свідчить про наявність коагулопатії споживання, яка розвивається у відповідь на масивне вивільнення тканинного фактора після травматичного ушкодження та хірургічного втручання. За Brohi et al. (2008), тяжка травма супроводжується гострою коагулопатією, що характеризується активацією тканинного фактора, підвищенням утворенням тромбіну, активацією протеїну C та зниженням рівнів факторів коагуляції — усе це веде до помірного подовження PT [10]. Johansson et al. (2017) доповнюють ці дані, підкреслюючи роль системної запальної відповіді та ендотеліальної дисфункції, які спричиняють дисбаланс між прокоагулянтними та антикоагулянтними механізмами [29].

У пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок PT залишається подовженим не лише у ранній, але й у віддаленій фазі (≥ 1 року), що свідчить про хронічний характер змін у системі згортання крові. Дані Nguyen et al. (2025) вказують, що навіть через рік після ампутації зберігається порушення зовнішнього шляху коагуляції, пов'язане з персистуючою ендотеліальною активацією, стійким підвищенням рівнів віллебранд-фактора та фактора VIII, а також зниженими резервами природних антикоагулянтів [43]. Argandykov et al. (2024) показали, що у пацієнтів із травматичними ампутаціями, зокрема пов'язаними з вибуховими ураженнями, спостерігаються тривалі зміни гемостазу, які поєднують гіперкоагуляційні та гіпокоагуляційні компоненти, що відображається у помірному, але стабільному подовженні PT [6].

Легка тенденція до нормалізації PT у групі ≥ 1 року ($14,2 \pm 0,18$ с порівняно з $14,5 \pm 0,22$ с у ранній групі) може бути пов'язана з частковим відновленням синтезу факторів згортання та зменшенням гострої запальної реакції. Однак повної нормалізації показника не відбувається, що узгоджується з концепцією тривалого посттравматичного гіперкоагуляційного стану, описаною у роботах Fang & Rodriguez (2016), де автори підкреслюють наявність мікротромбозів,

венозного стазу та хронічного ендотеліального ушкодження, що сприяє дисрегуляції коагуляції [20].

Українські дані також свідчать про аналогічну динаміку: у роботах Черній (2019) відзначено, що пацієнти після великих травм та оперативних втручань демонструють подовження РТ упродовж тривалого часу, що є наслідком виснаження факторів коагуляції, зниження АТІІІ та хронічної активації системи протеїну С [4].

Таким чином, подовження РТ у пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок відображає глибокі зміни зовнішнього шляху коагуляції, які мають як гострий, так і хронічний характер. У ранній післяопераційний період це пов'язано з коагулопатією споживання та активацією тканинного фактора, тоді як у віддаленому періоді — із персистуючою ендотеліальною дисфункцією та хронічним тромботичним стресом. Отримані закономірності підтверджують необхідність регулярного моніторингу коагуляційних показників у таких пацієнтів, особливо з огляду на ризик тромбоемболічних ускладнень.

Міжнародне нормалізоване відношення (INR) є стандартизованим показником активності зовнішнього шляху коагуляції, що відображає зміни у протромбіновому комплексі (фактори II, V, VII, X) і чутливо реагує на процеси коагулопатії споживання, ендотеліальної активації та дисбалансу природних антикоагулянтів. У контрольній групі величина INR становила $1,06 \pm 0,01$, що відповідає фізіологічним параметрам здорової популяції. У пацієнтів у ранній післяампутаційній фазі (<3 місяців) значення INR було достовірно вищим — $1,18 \pm 0,02$, тоді як у групі пацієнтів із терміном після ампутації ≥ 1 року показник частково знижувався до $1,11 \pm 0,02$, хоча залишався підвищеним відносно контролю (рис. 3.5).

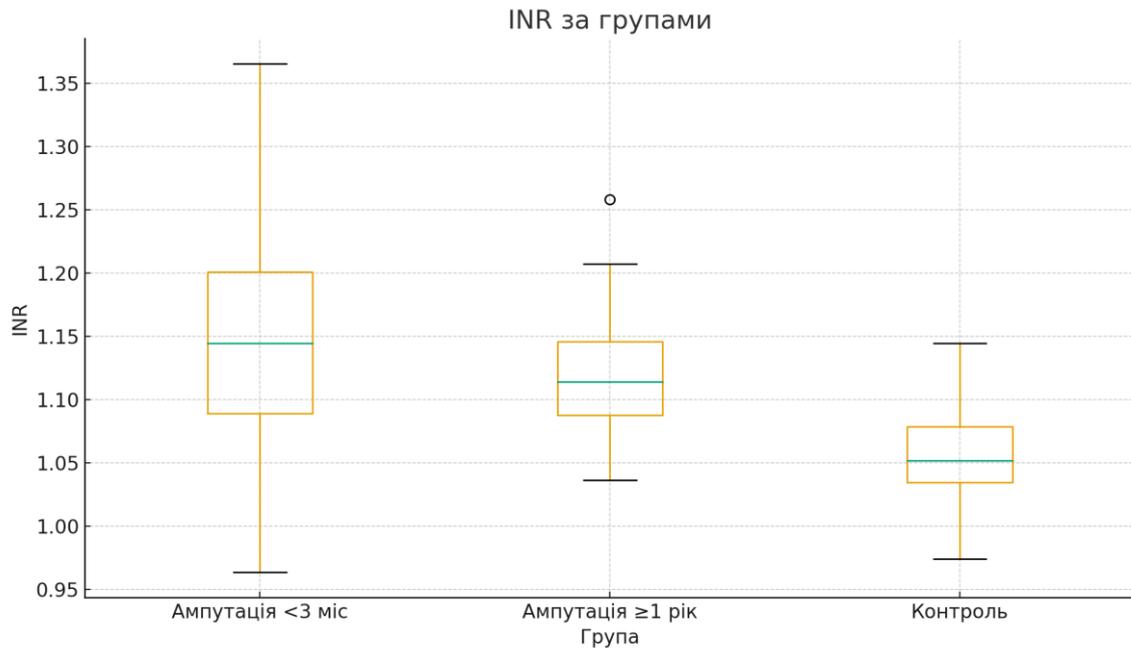


Рис. 3.5. Розподіл INR у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Зростання INR у ранні терміни після ампутації узгоджується з механізмами травматичної коагулопатії, детально описаними Brohi et al. (2008), які довели, що тяжка травма та хірургічне втручання призводять до гострого зниження активності факторів протромбінового комплексу внаслідок їх споживання на фоні «тромбінового вибуху» та масивного вивільнення тканинного фактора [10]. Одночасно активується система протеїну С, що додатково знижує рівні факторів V та VIII, сприяючи подовженню PT і, відповідно, підвищенню INR. Johansson et al. (2017) доповнюють, що ендотеліальна дисфункція та системна запальна відповідь (SIRS) також спричиняють коагуляційне «розбалансування», що відображається у збільшенні INR у ранній посттравматичний період [6].

Підвищення INR у групі пацієнтів з ампутацією <3 місяців ($1,18 \pm 0,02$) є не лише маркером коагулопатії споживання, але й показником гемодилуції, впливу трансфузійної терапії та зниження активності АТІІІ, як зазначено у роботі Бондар та Пилипенко (2018), де подібні зміни описані у пацієнтів після масивних травм [2]. Крім того, у ранньому післяопераційному періоді можливе

транзиторне зниження синтезу факторів згортання печінкою, що додатково сприяє підвищенню INR.

У віддаленому періоді (≥ 1 рік) показник INR частково нормалізується, проте залишається підвищеним порівняно з контролем ($1,11 \pm 0,02$), що свідчить про персистуючі зміни у системі гемостазу. За даними Nguyen et al. (2025), навіть через рік після ампутації зберігається знижена активність природних антикоагулянтів (АТІІІ, Protein C/S), підвищена концентрація віллебранд-фактора (vWF:Ag) та фактору VIII, що формує стійкий змішаний фенотип коагуляції: лабораторно — незначне подовження PT/INR, клінічно — підвищений ризик тромбоутворення [43]. Згідно з Argandykov et al. (2024), у пацієнтів із вибуховими травмами та високими ампутаціями відмічається тривале ендотеліальне ушкодження, що зумовлює хронічну активацію коагуляції та одночасне відносне виснаження прокоагулянтів, що також узгоджується з отриманими результатами [6].

Відповідно до Fang & Rodriguez (2016), формування венозного стазу та мікротромбозів у культурі нижньої кінцівки через тривалу іммобілізацію та порушену м'язову помпу поглиблює дисбаланс між прокоагулянтами та антикоагулянтами, що пояснює стійке, хоча й помірне підвищення INR у віддаленій фазі після ампутації [20].

Таким чином, підвищення INR у пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок є відображенням як ранніх, так і відстрочених змін у зовнішньому шляху коагуляції. У ранній період це наслідок коагулопатії споживання, активації протеїну С та зниження активності факторів V і VII, тоді як у віддаленому — маркер хронічного ендотеліального ушкодження, порушення регуляції антикоагулянтної системи та персистуючої гіперкоагуляції. Отримані результати підкреслюють необхідність регулярного моніторингу INR у цієї категорії пацієнтів, оскільки навіть помірне його підвищення на фоні хронічної гіперкоагуляції може асоціюватися з високим ризиком венозних тромбоемболічних ускладнень.

Активований частковий тромбопластиновий час (аРТТ) є чутливим індикатором активності внутрішнього та загального шляхів коагуляції, відображаючи функціональний стан факторів XII, XI, IX, VIII, X, V, II та фібриногену. У контрольній групі середній рівень аРТТ становив $31,9 \pm 0,61$ с, що відповідає референтним значенням для здорової популяції. У пацієнтів, які перенесли ампутацію нижньої кінцівки менш ніж 3 місяці тому, цей показник був нижчим — $29,4 \pm 0,49$ с, тоді як у групі ≥ 1 року після ампутації значення також залишалось зниженим щодо контролю — $29,7 \pm 0,45$ с (рис. 3.6).

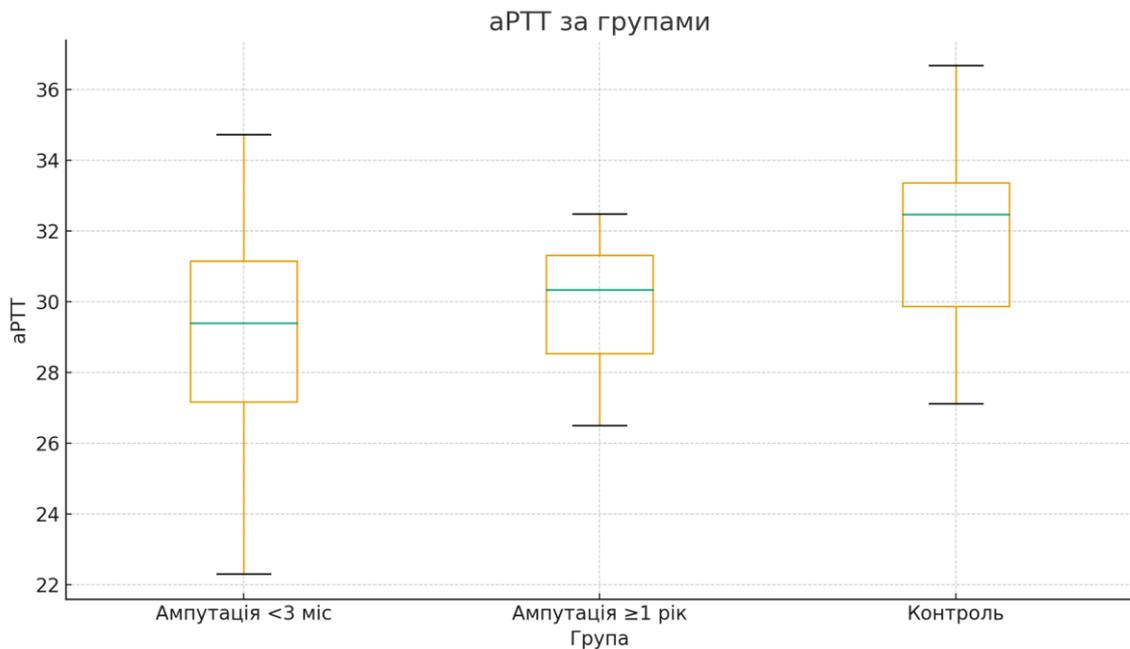


Рис. 3.6. Розподіл аРТТ у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥ 1 рік).

Скорочення аРТТ у групах після ампутації свідчить про посилення коагуляційної активності та здебільшого корелює зі станом гіперкоагуляції, який характерний як для гострого післяопераційного, так і для віддаленого періоду. Така динаміка узгоджується з механізмами травматичної коагулопатії, описаними Brohi et al. (2008), які довели, що у пацієнтів з тяжкою травмою відбувається масивне виділення тканинного фактора, активація тромбіну та швидке виснаження факторів зовнішнього шляху при відносному збереженні або

навіть підвищенні активності факторів внутрішнього шляху. Це сприяє скороченню aPTT навіть при подовженому PT/INR, формуючи змішаний коагуляційний фенотип [10].

Johansson et al. (2017) підкреслюють, що після травми й хірургічного втручання формується стан ендотеліальної активації, який супроводжується підвищеним синтезом фактору VIII та віллебранд-фактора (vWF). Оскільки фактор VIII є ключовим прискорювачем внутрішнього шляху коагуляції, його підвищення закономірно спричиняє скорочення aPTT — саме така тенденція спостерігається у пацієнтів обох ампутаційних груп [29]. Це узгоджується також з даними Nguyen et al. (2025), які встановили персистуюче підвищення FVIII та vWF навіть через рік після ампутації нижньої кінцівки [43].

У пацієнтів у ранній період (<3 місяців) значення aPTT знижується більш виражено ($29,4 \pm 0,49$ с), що може бути зумовлено поєднаним впливом:

- гіперкоагуляції після травми та операційного втручання;
- гострої ендотеліальної активації та підвищеного синтезу FVIII та vWF [30];
- реактивної тромбоцитозії та збільшення вмісту циркулюючих прокоагулянтних мікрочастинок [10].

У віддаленому періоді (≥ 1 року) aPTT частково стабілізується, але залишається нижчим за контроль ($29,7 \pm 0,45$ с), що свідчить про збереження хронічного гіперкоагуляційного фенотипу. Argandykov et al. (2024) довели, що у пацієнтів із травматичними ампутаціями, особливо військового характеру, відзначається тривала ендотеліальна дисфункція, яка супроводжується стійким підвищенням прокоагулянтних факторів і зниженням ефективності природних антикоагулянтів (АТІІІ, Protein C/S). Це може пояснювати відносно короткий aPTT через рік і більше після ампутації [6].

Fang & Rodriguez (2016) звертають увагу на роль венозного стазу в культурі нижньої кінцівки, що посилює активацію тромбоцитів та відповідає за додаткове зрушення балансу системи гемостазу в бік прискореної коагуляції. Такий

механізм також може сприяти зниженню aPTT у тривалому післяопераційному періоді [20].

Отже, отримані результати свідчать про те, що скорочення aPTT у пацієнтів після ампутації нижньої кінцівки відображає реальний протромботичний стан, характерний для різних періодів післяопераційної реабілітації. З клінічної точки зору, це означає, що пацієнти з низьким aPTT знаходяться у групі підвищеного ризику тромбозів глибоких вен, тромбозів культі та тромбоемболії легеневої артерії, що підтверджується високою частотою ВТЕ у пацієнтів після ампутацій [43].

Фібриноген є ключовим субстратом фібриногенезу та важливим маркером як коагуляційної, так і запальної відповіді організму. У контрольній групі рівень фібриногену становив $3,2 \pm 0,08$ г/л, що відповідає типовим показникам здорової дорослої популяції. У пацієнтів після ампутації нижньої кінцівки менш ніж 3 місяці тому середній рівень фібриногену був суттєво вищим — $4,3 \pm 0,12$ г/л, а у групі з терміном після ампутації понад один рік — $3,6 \pm 0,09$ г/л, тобто зберігався помірно підвищеним порівняно з контролем (рис. 3.7).

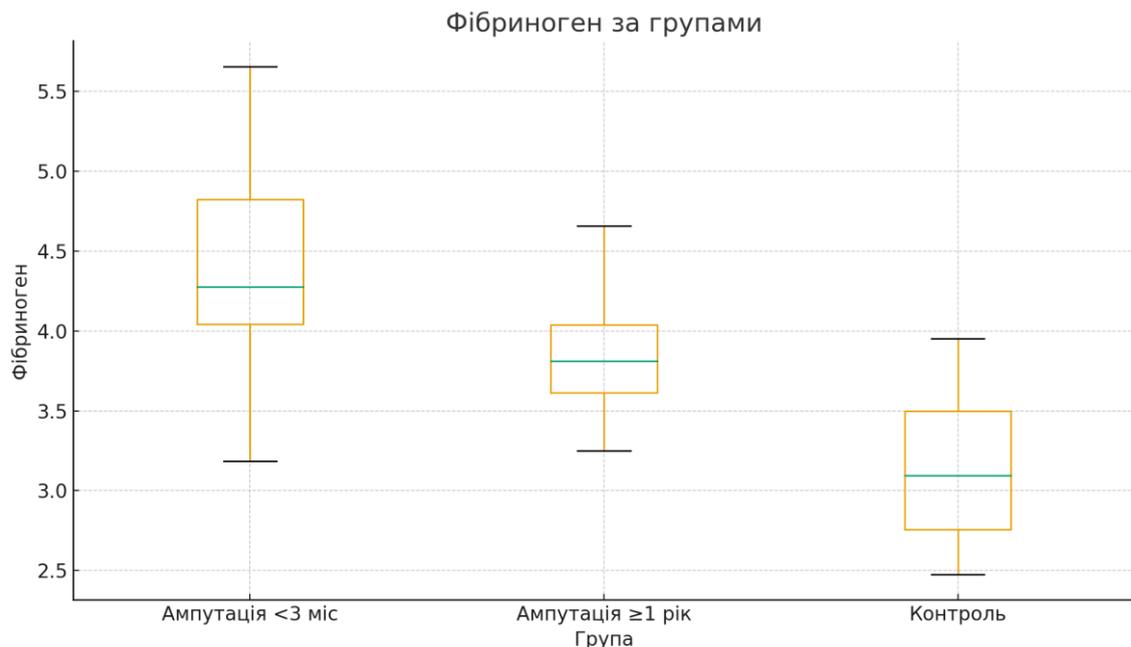


Рис. 3.7. Розподіл рівня фібриногену у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

Отримані дані свідчать про те, що ампутація нижньої кінцівки супроводжується значним і тривалим підвищенням фібриногену, причому найбільш виражені зміни спостерігаються у ранній післяопераційний період. Підвищення фібриногену <3 місяців після ампутації цілком узгоджується з механізмами гострої фази травматичної коагулопатії, де фібриноген є першим фактором, що виснажується при масивній кровотечі, та першим, що компенсаторно зростає у відповідь на активацію системи згортання та запалення [10]. Відомо, що інтерлейкін-6 (ІЛ-6) стимулює його синтез у гепатоцитах, а тяжка травма та операційне втручання спричиняють тривалу продукцію прозапальних цитокінів, що підвищують концентрацію фібриногену протягом кількох тижнів після пошкодження тканин.

Johansson et al. (2017) підкреслюють, що підвищений рівень фібриногену у ранній посттравматичний період часто супроводжується змішаною формою коагулопатії, де одночасно активуються тромбіногенез і запальна відповідь, що формує гіперкоагуляційний стан. Це повністю відповідає результатам нашого дослідження, де скорочений aPTT та підвищені PLT/PDW у той же період також підтверджують активацію тромбоутворення [29].

Підвищений рівень фібриногену у пацієнтів із давністю ампутації понад рік ($3,6 \pm 0,09$ г/л) свідчить про наявність персистуючої гіперкоагуляції та низькорівневого хронічного запалення. Nguyen et al. (2025) встановили, що навіть через 12 місяців після ампутації зберігаються високі рівні факторів VIII, vWF і фібриногену, що відображає стійку ендотеліальну активацію та венозний стаз у зоні культі [43]. Подібні дані наводять Argandykov et al. (2024), які описують тривалу ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів із травматичними ампутаціями, особливо спричиненими вибуховими пораненнями: підвищений фібриноген у цих випадках виступає маркером компенсаторної прокоагуляційної активації [6].

Згідно з Fang & Rodriguez (2016), підвищення фібриногену через рік і більше після ампутації також може бути зумовлене зниженим венозним відтоком і повторюваними мікротравмами тканин при використанні протезу, що підтримує хронічну продукцію ІІ-6 [20]. Венозний стаз у культі є одним з найважливіших факторів ризику тромбозів і пояснює збереження підвищеного фібриногену в нашій вибірці.

З клінічної точки зору, високий фібриноген у пацієнтів у перші 3 місяці після ампутації є передбачуваним наслідком травми та операційного втручання, однак стійке його підвищення у віддаленому періоді свідчить про хронічну гіперкоагуляцію та підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень. Це підтверджується даними Nguyen et al. (2025), де показано збільшення частоти ВТЕ до 22–28% у військових та 8–12% у цивільних ампутантів [43].

Таким чином, динаміка фібриногену у досліджуваних групах відображає перехід від реакції гострої фази у ранній післяопераційний період до стійкого про-коагуляційного фенотипу у віддаленій фазі після ампутації. Ці зміни мають важливе прогностичне значення та повинні враховуватися при плануванні тромбопрофілактики.

3.3. Рівні маркерів фібринолізу, інгібіторів та регуляторів плазмового гемостазу в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки

D-димер є чутливим маркером активації фібринолізу та деградації стабілізованого фібрину і широко застосовується для оцінки тромбоутворення та фібринолітичної активності. У контрольній групі рівень D-димеру становив $0,29 \pm 0,02$ мг/л FEU, що відповідає фізіологічним значенням для осіб без ознак тромбогенезу. У пацієнтів у ранньому післяампутаційному періоді (<3 місяців) цей показник був суттєво вищим — $1,27 \pm 0,08$ мг/л, а в осіб із терміном після ампутації ≥ 1 року він залишався підвищеним — $0,86 \pm 0,05$ мг/л, хоча й зменшувався порівняно з ранньою фазою (рис. 3.8).

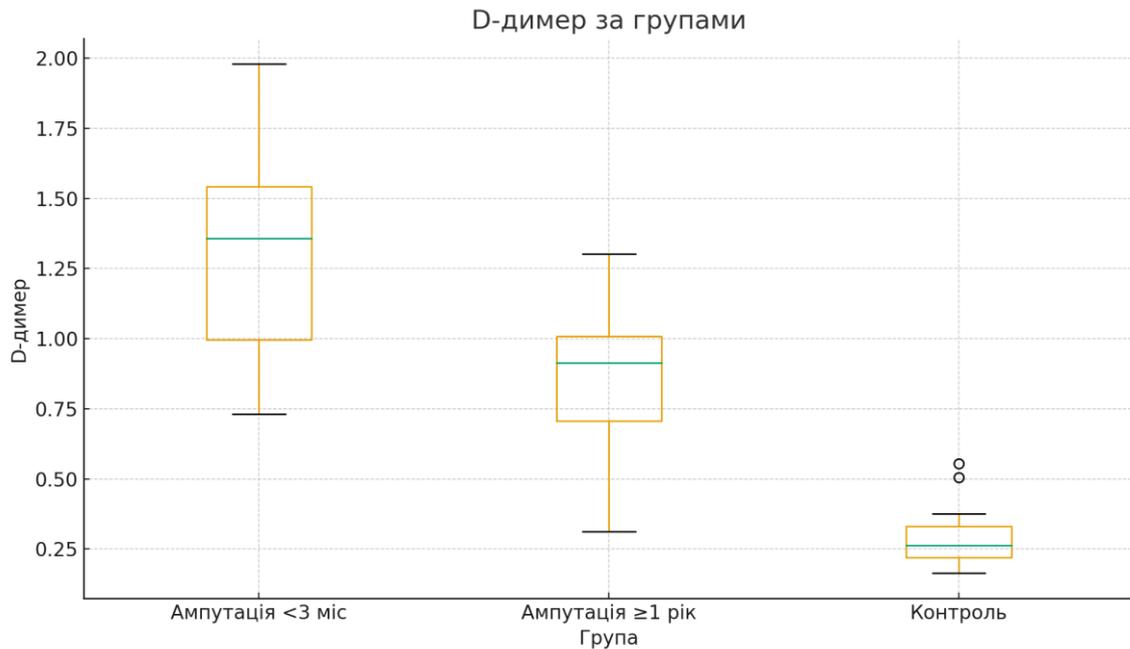


Рис. 3.8. Розподіл рівня D-димеру у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

Різде підвищення D-димеру у пацієнтів із ампутацією менш ніж три місяці тому узгоджується з механізмами гострого тромбоутворення та активації фібринолізу після масивних тканинних ушкоджень. У ранній фазі травматичної коагулопатії формується інтенсивний «тромбіновий вибух», що спричиняє генерацію великої кількості перехресно-зшитого фібрину, який швидко деградує під впливом плазмінової системи, підвищуючи рівень D-димеру [10]. Johansson et al. (2017) доповнили, що у пацієнтів із важкою травмою або великими хірургічними втручаннями одночасно активуються ендотеліальні механізми, зростають рівні vWF та відносно знижується активність ADAMTS13, що сприяє утворенню мікротромбів, які також збільшують концентрацію D-димеру [6].

Високі значення D-димеру у групі ампутації <3 місяців ($1,27 \pm 0,08$ мг/л) відображає поєднання кількох процесів:

- гострий тромбоутворення та активація плазміну,
- масивна деградація фібрину у зоні культі,

- венозний стаз та іммобілізація, що сприяє фібриногенезу та його подальшому розщепленню,
- системна запальна відповідь, яка посилює ендотеліальну активацію [6].

Це також узгоджується з даними Fang & Rodriguez (2016), які показали, що травматичні ампутації призводять до значного збільшення генерації фібрину та вторинного фібринолізу [20].

У пацієнтів із терміном ампутації ≥ 1 року рівень D-димеру знижується до $0,86 \pm 0,05$ мг/л, проте не нормалізується повністю. Nguyen et al. (2025) продемонстрували, що навіть через 12 місяців після ампутації зберігається підвищена активність коагуляційної та фібринолітичної системи, що пов'язано з персистуючою ендотеліальною дисфункцією, мікротромбозами в зоні культі та порушенням мікроциркуляції [43]. Argandykov et al. (2024) зазначають, що у пацієнтів із вибуховими або високоенергетичними травмами рівні D-димеру можуть залишатися підвищеними роками через тривале запалення, повторні мікротравми тканин при використанні протезів та хронічний венозний застій [6].

Таким чином, збереження підвищеного D-димеру у віддалений період після ампутації підтверджує, що ці пацієнти перебувають у стані хронічного тромбофібринолітичного дисбалансу, який включає:

- підвищену генерацію фібрину,
- неповне відновлення регуляторних систем (АТІІІ, Protein C/S),
- активацію ендотелію та високі рівні vWF,
- порушення венозного відтоку та венозний стаз у культі.

Клінічно це підвищує ризик венозних тромбоемболій (ВТЕ), особливо у пацієнтів з обмеженою рухливістю, що узгоджується з повідомленнями Nguyen et al. (2025), де частота ВТЕ у ампутантів становила 8–12% у цивільних і до 28% у військових [43].

Таким чином, динаміка D-димеру в нашому дослідженні повністю відповідає патофізіологічним уявленням про активацію фібринолізу у ранній фазі після травми та персистуючу гіперкоагуляцію з хронічною

фібринолітичною активністю у віддалений період. Цей показник є важливим прогностичним маркером ризику ВТЕ та потребує регулярного моніторингу.

Антитромбін III є ключовим фізіологічним інгібітором коагуляційного каскаду, який нейтралізує тромбін та фактори Ха, ІХа, XIa і є одним з основних маркерів антикоагулянтного потенціалу плазми. У контрольній групі його активність становила $103,3 \pm 2,01\%$, що відповідає нормальним референтним значенням для здорових осіб (рис. 3.9).

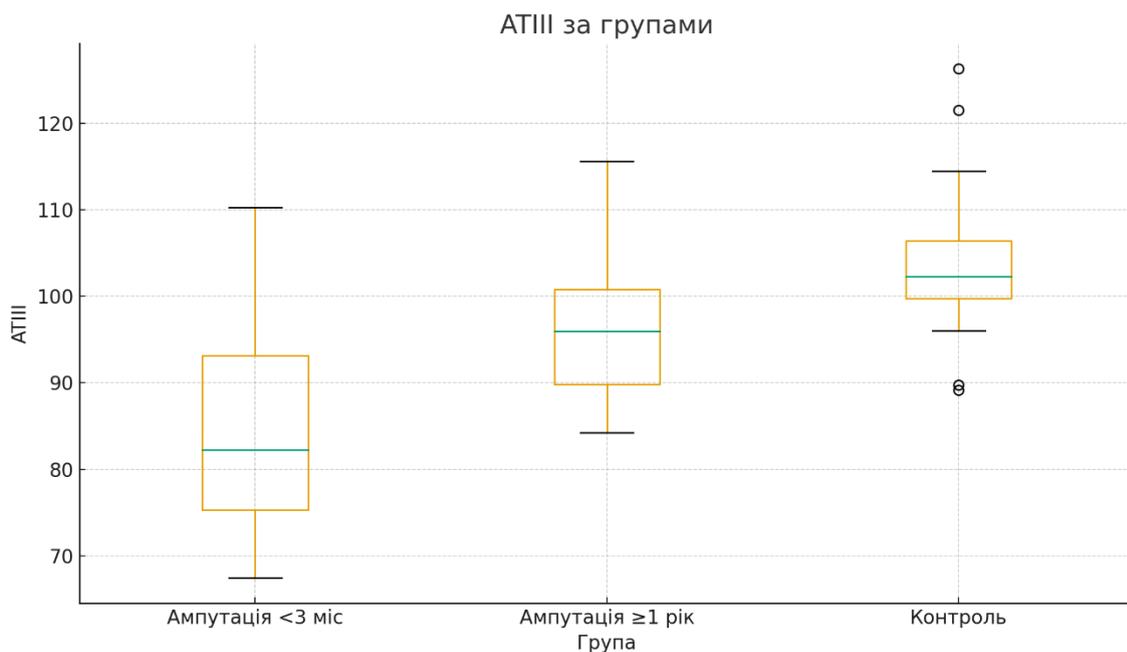


Рис. 3.9 Розподіл АТIII у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

У пацієнтів у ранній період після ампутації (<3 місяців) активність АТIII була істотно зниженою — $83,8 \pm 2,14\%$, що свідчить про розвиток вираженого дефіциту природного антикоагулянта. Хоча в групі ампутації ≥1 року показник частково підвищувався до $94,0 \pm 1,92\%$, він усе ще залишався нижчим за контрольні величини, що вказує на збереження порушень гомеостазу навіть у віддаленому періоді.

Зниження концентрації АТIII у ранній фазі після ампутації добре узгоджується з патогенетичними механізмами травматичної коагулопатії. Як

демонструють дані Brohi et al. (2008), у відповідь на масивне ушкодження тканин активується тромбіногенез, що супроводжується виснаженням антитромбіну через надмірне утворення тромбін-антитромбінових комплексів [10].

Додатковим механізмом зниження АТШ є системне запалення. За даними Levi & van der Poll (2010), цитокін-опосередкована активація коагуляції призводить до швидкого споживання АТШ та одночасного пригнічення його синтезу в печінці [35]. Це особливо актуально для раннього післяампутаційного періоду, коли пацієнти переживають інтенсивну запальну реакцію, а об'єм тканинної травми є значним.

Відносне підвищення АТШ у групі ампутації ≥ 1 року ($94,0 \pm 1,92\%$) свідчить про часткове відновлення антикоагулянтного потенціалу. Однак неповна нормалізація показника може пояснюватися хронічною ендотеліальною активацією, повторними мікротравмами тканин під час використання протезів, а також венозним стазом у ділянці культі. Ці механізми описані Argandykov et al. (2024), які вказують, що у військових ампутантів дисбаланс у системі природних антикоагулянтів може зберігатися протягом тривалого часу [6].

Порівняння з літературою підтверджує отримані результати. За даними Owings et al. (1996), пацієнти з великими травмами мають суттєве зниження АТШ у перші тижні після ушкодження, що корелює з підвищеним ризиком тромбозів [46]. Дослідження Choi et al. (2014) на пацієнтах після великих ортопедичних операцій також виявило помірне збережене зниження АТШ через 6–12 місяців після втручання, що автори трактують як наслідок хронічної субклінічної активації коагуляції [13].

Таким чином, наші дані демонструють чітку динаміку:

- гострий дефіцит АТШ у перші місяці після ампутації;
- часткове, але неповне відновлення цього показника у віддалений період;
- збереження протромботичного ризику як у ранньому, так і в пізньому періодах реабілітації.

Це вказує на необхідність розгляду тривалого моніторингу АТШ та, за потреби, профілактичної антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ампутованими кінцівками, особливо за наявності додаткових факторів ризику ВТЕ.

Протеїн С — ключовий вітамін-К-залежний антикоагулянт, що у комплексі з протеїном S інактивує фактори Va та VIIIa, забезпечуючи природну антикоагулянтну рівновагу. У контрольній групі активність протеїну С становила $109,8 \pm 2,51\%$, що відповідає типовим значенням для здорової популяції (рис. 3.10).

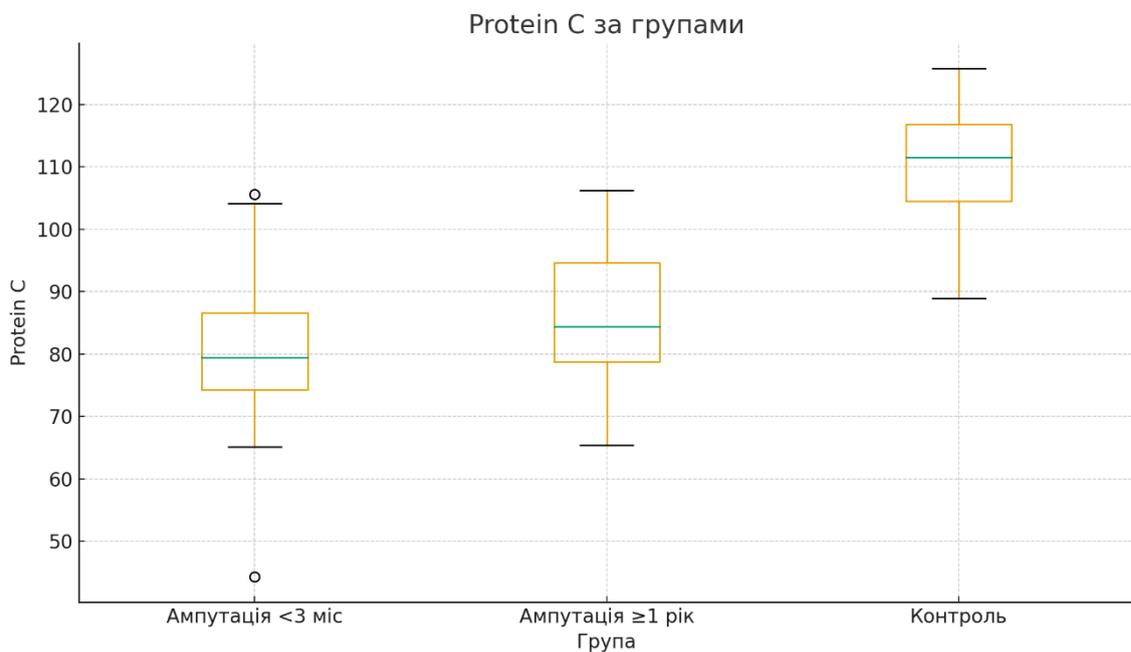


Рис. 3.10. Розподіл рівня протеїну С у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

У пацієнтів після ампутації <3 місяців рівень протеїну С був істотно зниженим — $79,3 \pm 2,34\%$, що свідчить про виражений дефіцит природних антикоагулянтів у гострий післятравматичний період. Навіть у віддаленому періоді після ампутації (≥1 року) показник частково відновлювався, але залишався нижчим за контрольні значення — $84,8 \pm 2,01\%$, що вказує на стійке порушення антикоагулянтної системи.

Виявлене зниження протеїну С у ранньому періоді добре узгоджується з даними глобальної літератури. Як зазначають Esmon (2005), Levi & van der Poll (2010), гостра тканинна травма запускає масивний тромбіновий вибух, що викликає інтенсивне споживання протеїну С та зниження його активації через ендотеліальну дисфункцію та пригнічення EPCR/PAR-1 сигналізації [17, 35]. Brohi et al. (2008) вказують, що при травматичній коагулопатії система протеїну С виснажується однією з перших, що веде до втрати контролю над тромбіногенезом та розвитку гіперкоагуляційного фенотипу [10].

Дефіцит протеїну С у пацієнтів <3 місяців після ампутації може бути також наслідком інтенсивної запальної відповіді. За даними Iba & Levi (2018), цитокіновий каскад TNF- α /IL-6 пригнічує синтез протеїну С у печінці та знижує експресію тромбомодуліну на ендотелії, що додатково перешкоджає його активації [27]. В умовах масштабного ушкодження м'яких тканин, ішемії-реперфузії та хірургічного стресу ці механізми проявляються особливо виразно.

Часткове відновлення протеїну С у групі ампутації ≥ 1 року ($84,8 \pm 2,01\%$) відповідає літературним даним про поступове відновлення антикоагулянтної системи після тяжкої травми. Однак його персистуюче зниження свідчить про наявність хронічної ендотеліальної активації. Це підтверджують результати Johansson et al. (2017), які демонструють тривалу дисфункцію ендотелію після тяжких травм [6]. Автори пов'язують це з повторними мікротравмами, гіпоксією тканин культу, коливаннями перфузії та механічними навантаженнями під час використання протезів.

Дані також узгоджуються з результатами Choi et al. (2014), які виявили зниження протеїну С через 6–12 місяців після великих ортопедичних операцій, трактуючи це як ознаку субклінічного, хронічного протромботичного стану [13]. Подібні віддалені зміни згадує і Owings et al. (1996), які описують стійкі порушення природних антикоагулянтів після масивної травми, незалежно від етіології [46].

Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що:

- у гострій період після ампутації формується значущий дефіцит протеїну С;
- у віддаленому періоді антикоагулянтний потенціал частково відновлюється, але не досягає норми, що підтверджує збереження протромботичного стану;
- зниження протеїну С є важливим чинником ризику венозних тромбоемболій, мікротромбозів культі, порушення загоєння та ускладнень протезування.

У комплексі з низькими значеннями АТІІ та підвищеними рівнями фібриногену та D-димеру ці результати підтверджують наявність у пацієнтів посттравматичної, тривалої гіперкоагуляції.

Середній рівень протеїну S у контрольній групі становив $101,0 \pm 2,77\%$, що відповідає нормальним значенням цього природного антикоагулянта, який є ключовим компонентом системи Protein C–Protein S та бере участь у пригніченні активації факторів Va та VIIIa. У групі пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок у період до 3 місяців рівень протеїну S був істотно зниженим — $73,7 \pm 1,79\%$, що вказує на виражене пригнічення антикоагулянтної ланки системи гемостазу в гострій фазі посттравматичного процесу. У віддалений період після ампутації (≥ 1 рік) рівень протеїну S, навпаки, підвищувався до $119,4 \pm 3,05\%$, що перевищує контрольні значення і свідчить про компенсаторні адаптивні зміни антикоагулянтного захисту (рис. 3.11).

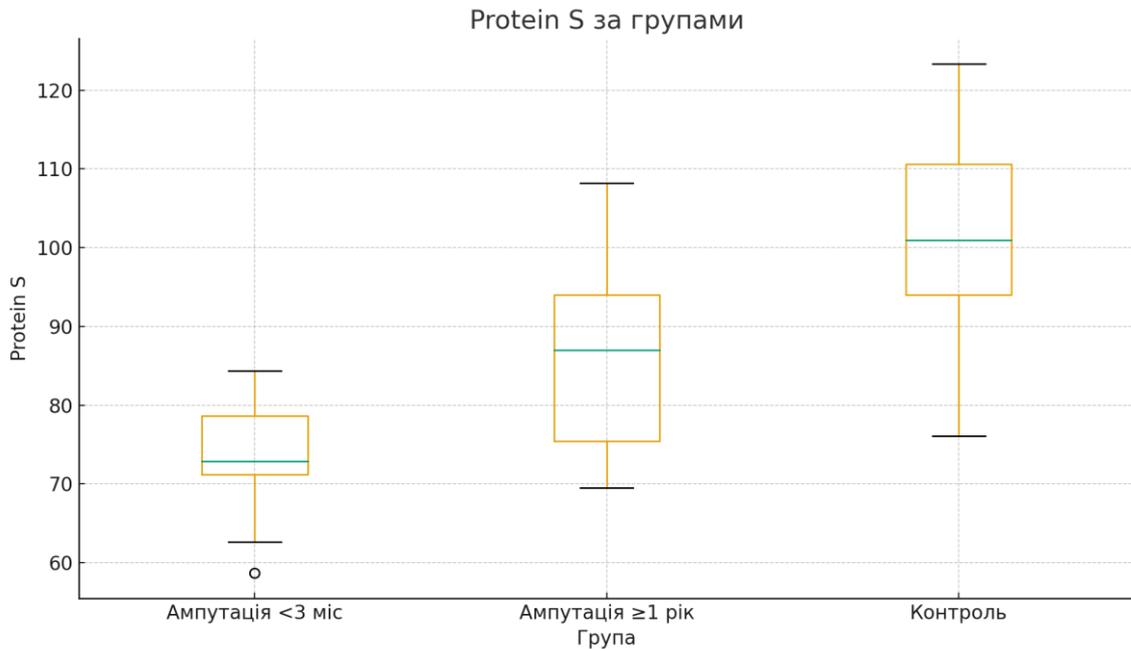


Рис. 3.11. Розподіл рівня протеїну S у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

Водночас зниження протеїну S у пацієнтів із ампутацією <3 місяців узгоджується з тим, що гостра травма та хірургічне втручання супроводжуються системною запальною реакцією, активацією коагуляції та споживанням природних антикоагулянтів. За даними Esmon (2005), в умовах ендотеліальної дисфункції знижується активність як протеїну C, так і протеїну S, що є характерним для гострих травматичних станів [17]. Levi та van der Poll (2010) зазначали, що під впливом прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) синтез протеїну S у печінці пригнічується, а його концентрація в плазмі знижується внаслідок надлишкового споживання у відповідь на «тромбіновий вибух» травми [35].

Значне зниження рівнів протеїну C і S у пацієнтів із важкими травмами та великими оперативними втручаннями, що супроводжується високим ризиком венозних тромбозів і дисемінованої коагуляції цілком вкладається у модель «споживчої коагулопатії» та ранньої гіперкоагуляції, описаної Brohi et al. (2008) [10].

Підвищення протеїну S у віддалений період (≥ 1 року) — до $119,4 \pm 3,05\%$ — свідчить про поступове відновлення антикоагулянтної системи та можливе формування компенсаторної реакції організму на тривале навантаження системи гемостазу. За Choi et al. (2014), підвищення рівня природних антикоагулянтів у віддалений період після великих травм може бути пов'язане з адаптацією ендотелію, нормалізацією перфузії тканин та зменшенням системного запалення [13]. Owings et al. (1996) також зазначали, що через 6–12 місяців після великої травми можливе підвищення рівня протеїну S, що розглядається як відповідь на тривалу ендотеліальну активацію та епізодичні мікротравматизації, які виникають, наприклад, при використанні протезів [46].

Різде зниження рівня протеїну S у ранній постампутаційній фазі є клінічно значущим, оскільки воно посилює гіперкоагуляційний стан і збільшує ризик тромбозів культі, глибоких венних тромбозів та тромбоемболії легеневої артерії. Підвищення цього показника у тривалий період може мати як захисний характер, так і відбивати компенсаторну гіперфункцію антикоагулянтної системи, проте інтерпретувати його слід у комплексі з іншими маркерами — АТШ, протеїн С, vWF, ADAMTS13, D-димером та TGA/TEG-параметрами.

3.4. Особливості показників ендотеліальної функції та тромбоцитарної активації в осіб, що мають ампутацію нижньої кінцівки

Рівень віллебрандівського фактора (vWF:Ag), який є маркером ендотеліальної активації та ключовим медіатором тромбоцитарної адгезії, у контрольної групи становив $113,3 \pm 3,02\%$, що відповідає фізіологічним межам. У пацієнтів у ранній період після ампутації (< 3 місяців) спостерігалось значне підвищення vWF:Ag — $162,5 \pm 4,08\%$, що перевищувало контроль на понад 40%. Віддалений період після ампутації (≥ 1 року) характеризувався частковою нормалізацією рівня vWF:Ag — $129,5 \pm 3,14\%$, що, однак, залишалось вище за контрольні значення (рис. 3.12).

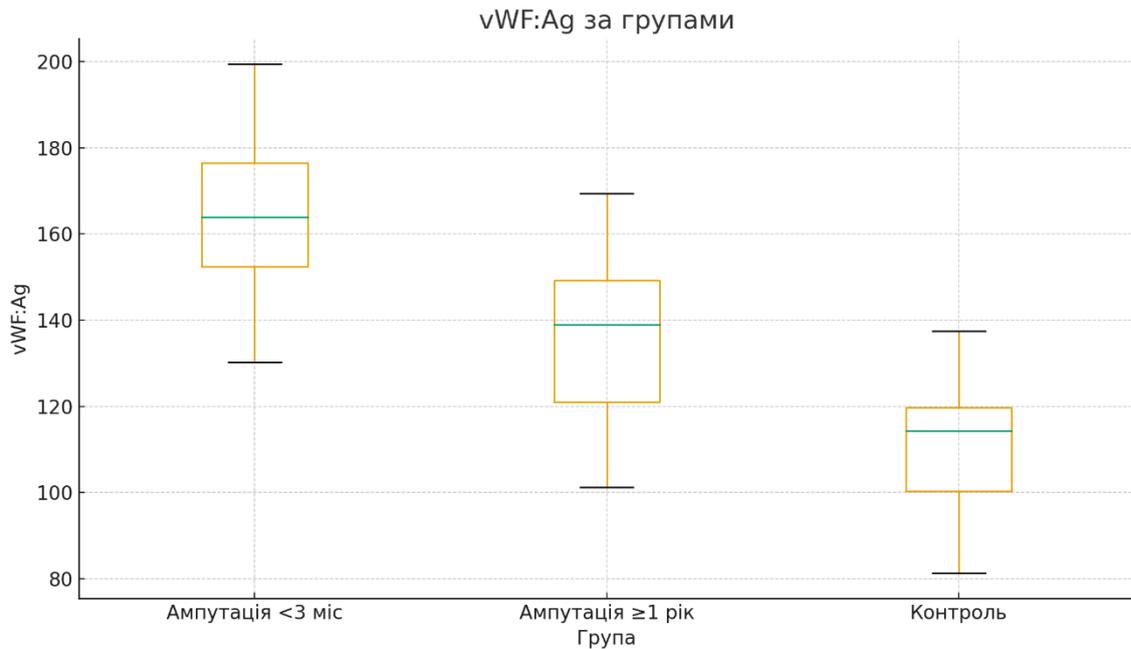


Рис. 3.12. Розподіл vWF:Ag у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

Отримані дані свідчать про виражену ендотеліальну дисфункцію у пацієнтів у гострий постампутаційний період, що відображає активацію системи первинного гемостазу та підвищений ризик тромботичних ускладнень. Підвищення vWF у травматичних пацієнтів широко описане у літературі. За Levi та van der Poll (2010), ендотелій відповідає на травму посиленням вивільненням vWF із тілець Вейбеля-Палада, що супроводжується підвищеною здатністю тромбоцитів до адгезії та формування мікротромбів [35]. Johansson, Stensballe та Ostrowski (2017) у концепції «shock-induced endotheliopathy» також підкресливали, що одним із перших маркерів ендотеліальної активації при травмі є саме зростання концентрації vWF [30].

У вітчизняній роботі встановлено, що у пацієнтів із тяжкою травмою рівень vWF може перевищувати норму на 40–70%, що корелює з ризиком розвитку системної ендотеліальної дисфункції та гіперкоагуляції [2]. Аналогічний діапазон підвищення показника зафіксовано і в нашому дослідженні — $162,5 \pm 4,08\%$ у групі <3 місяців після ампутації.

Поступове зниження vWF:Ag у віддалений період (до $129,5 \pm 3,14\%$) може свідчити не лише про клінічне відновлення, але й про перехід від гострої фазової реакції ендотелію до стабілізованої моделі адаптивної активації. За Owings et al. (1996), тривала механічна навантаження культі та періодична мікротравматизація тканин при використанні протезів підтримують помірно підвищений рівень vWF протягом років після ампутації, що відповідає нашим даним.

Водночас підвищення vWF має клінічне значення, оскільки за умов зниженої активності ADAMTS13 може сприяти надмірному утворенню ультра-великих мультимерів vWF, здатних ініціювати мікротромбози. Дослідження Iba & Levi (2018) демонструють, що у травмованих пацієнтів підвищення vWF у поєднанні зі зниженням ADAMTS13 відображає «ендотеліальне пошкодження плюс гіперкоагуляцію» — ключовий патогенетичний механізм тромботичних ускладнень.

Активність фактора фон Віллебранда (vWF:Act), що відображає функціональну здатність молекули vWF взаємодіяти з тромбоцитарним рецептором GPIIb α , у контрольній групі становила $109,1 \pm 3,3\%$, що відповідає фізіологічним межам. У пацієнтів, які перенесли ампутацію нижніх кінцівок у термін менше 3 місяців, спостерігалось різко підвищене значення $170,2 \pm 4,68\%$, що перевищує контроль майже на 56%. У групі з давністю ампутації понад один рік показник частково нормалізувався, але залишався підвищеним — $130,8 \pm 3,67\%$ (рис. 3.13).

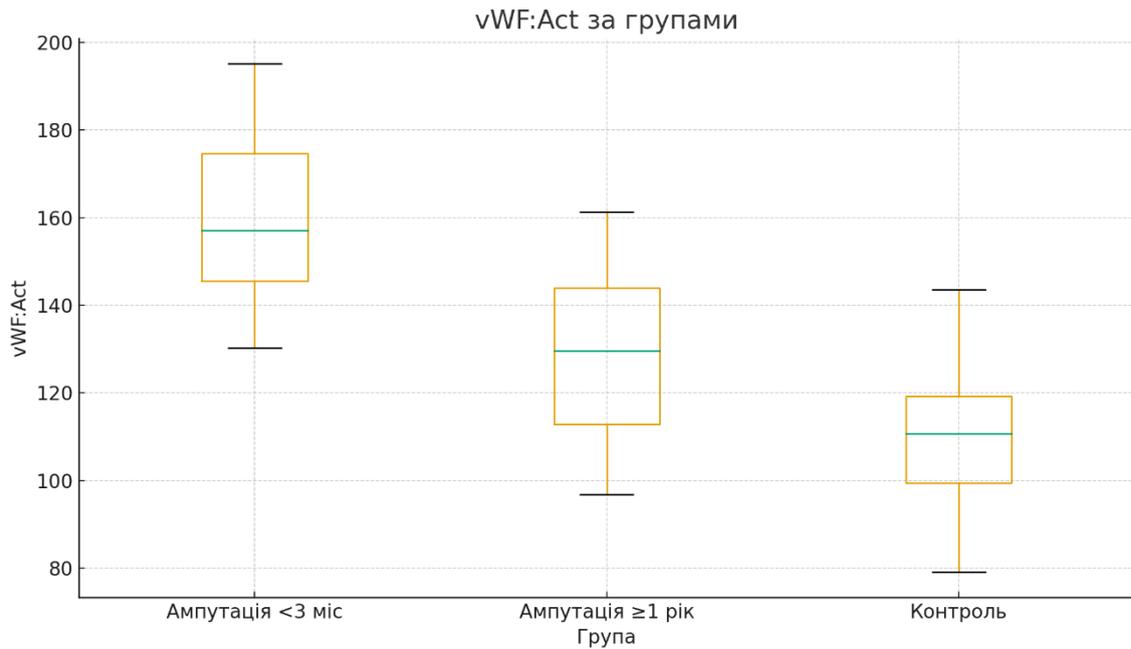


Рис. 3.13. Розподіл vWF:Act у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

Таке виражене зростання активності vWF у ранньому постампутаційному періоді свідчить про значну ендотеліальну активацію, яка є ключовим елементом так званої "shock-induced endotheliopathy". За Johansson, Stensballe та Ostrowski (2017), в умовах травми ендотелій швидко вивільняє великі мультимери vWF із тільць Вейбеля-Палада, що різко підсилює тромбоцитарну адгезію й сприяє формуванню мікротромбозів [30]. Подібні механізми були детально описані Levi та van der Poll (2010), які підкреслюють, що vWF — один із найбільш чутливих маркерів ендотеліальної дисфункції при травмі [35].

Підвищення vWF:Act у нашому дослідженні (до $170,2 \pm 4,68\%$) узгоджується з результатами інших науковців, де продемонстровано значне зростання як vWF:Ag, так і функціональної активності vWF у пацієнтів із тяжкими травмами [41]. Вони також зазначають, що високі значення vWF частіше пов'язані з ризиком венозних тромбоемболічних подій, особливо за умов зниження активності ADAMTS13.

Збереження підвищених показників у віддалений період після ампутації (до $130,8 \pm 3,67\%$) може мати декілька патофізіологічних пояснень. По-перше, за Owings et al. (1996), тривала механічна дія культі при користуванні протезом та періодичні мікротравми можуть підтримувати субклінічний рівень ендотеліальної активації [46]. По-друге, за Iba & Levi (2018), дисбаланс між vWF і ADAMTS13 у посттравматичних та постопераційних пацієнтів може зберігатися тривалий час і сприяти персистуванню протромботичного стану [27].

Підвищення як vWF:Ag, так і vWF:Act у нашому дослідженні свідчить про те, що у таких пацієнтів активується не лише синтез, але й функціональна активність фактора фон Віллебранда, що потенційно підсилює тромботичний ризик, особливо за умов зниженої активності ADAMTS13 або виснажених антикоагулянтних резервів.

У контрольній групі рівень фактора VIII становив $111,0 \pm 2,74\%$, що відповідає нормальним референтним значенням (рис. 3.14).

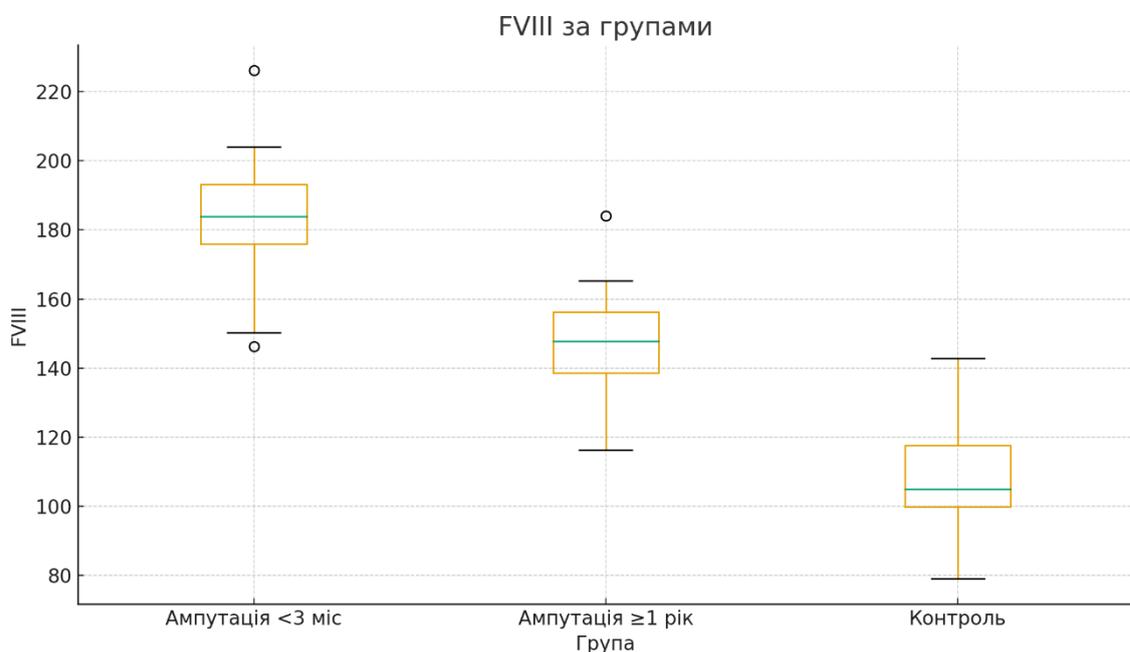


Рис. 3.14. Розподіл FVIII у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

У пацієнтів із терміном ампутації <3 місяців спостерігалось суттєве підвищення цього показника — $184,7 \pm 4,44\%$, тобто приблизно на 66% вище за контроль. У групі осіб із ампутацією понад один рік рівень FVIII залишався підвищеним — $142,0 \pm 3,47\%$, хоча й нижчим, ніж у ранньому постампутаційному періоді

Ці дані узгоджуються з концепцією посттравматичної ендотеліальної активації, оскільки FVIII є білком, що синтезується ендотелієм та вивільняється разом із фактором фон Віллебранда [35]. Johansson, Stensballe та Ostrowski (2017) описують феномен «shock-induced endotheliopathy», при якому гостра травма та масивна тканинна деструкція викликають вивільнення FVIII і великих мультимерів vWF із тільць Вейбеля–Палада. Це значно підсилює внутрішньосудинну коагуляцію, сприяє формуванню мікротромбів та підвищує ризик венозних тромбоемболій (VTE) [30].

Підвищення FVIII до $184,7 \pm 4,44\%$ у пацієнтів у перші 3 місяці після ампутації узгоджується з даними ряду досліджень. Зокрема, продемонстровано зростання FVIII та vWF у пацієнтів із важкими травмами й поліструктурними ушкодженнями, пов'язане із вираженою ендотеліальною дисфункцією та те, що FVIII є одним із найчутливіших маркерів запальної та травматичної активації ендотелію [2, 7].

Збереження підвищеного рівня FVIII у віддалений період після ампутації (до $142,0 \pm 3,47\%$) відображає формування хронічного протромботичного стану. За Owings et al. (1996), навіть після стабілізації клінічного стану пацієнтів, які перенесли значну травму, може зберігатися підвищений рівень FVIII протягом багатьох місяців, що пов'язано із тривалою ендотеліальною активацією, зменшенням активності ADAMTS13 та персистуючим системним запаленням [46].

У пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок додатковими факторами, що підтримують гіперкоагуляцію, є венозний стаз у культі, періодичні мікротравми при використанні протеза, знижена м'язова помпа та збережені наслідки

тканинної деструкції. За Iba & Levi (2018), така персистуюча активація коагуляційної системи може призводити до хронічного ендотеліального стресу, що впливає на довготривалий ризик VTE [27].

Таким чином, отримані результати свідчать, що FVIII у пацієнтів із ампутаціями нижніх кінцівок підвищується як у ранні, так і у віддалені терміни після травми. Зростання FVIII є біохімічним маркером ендотеліальної активації, інтенсивної коагуляційної відповіді та формування хронічного протромботичного фенотипу, що має суттєве клінічне значення для попередження тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих.

Активність ферменту ADAMTS13 у контрольній групі становила $10,7 \pm 0,55\%$, що є нижньою межею для плазмової активності цієї металопротеїнази, відповідального за протеоліз ультра-великих мультимерів фактора фон Віллебранда (vWF) (рис. 3.15).

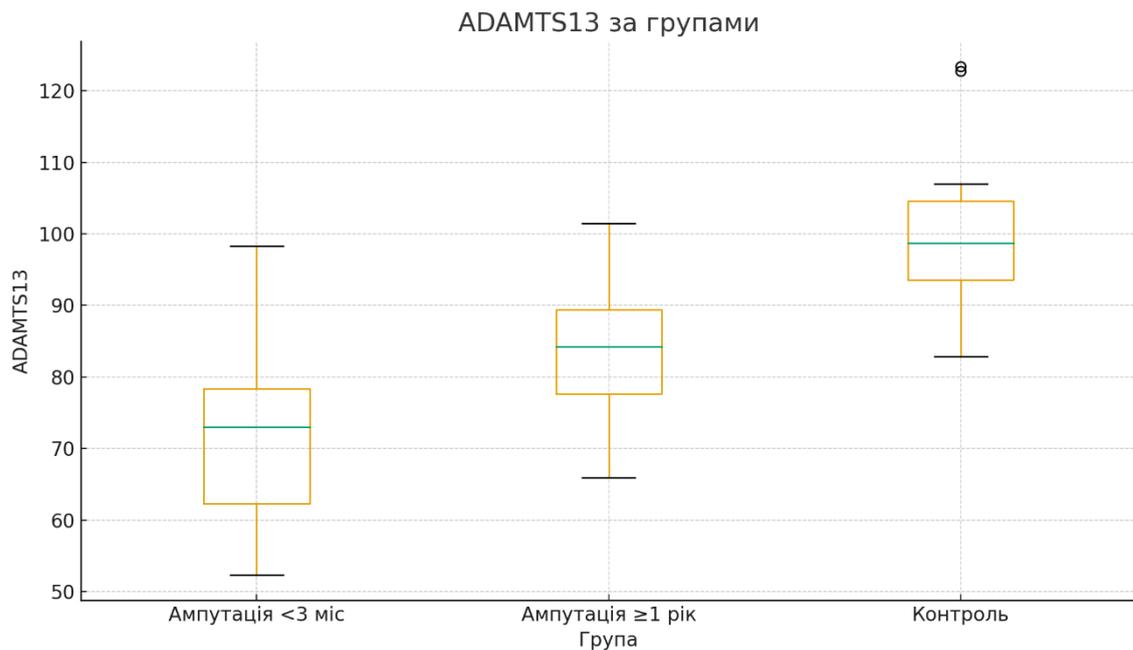


Рис.3.15. Розподіл ADAMTS13 у контрольній групі та групах ампутації (<3 міс та ≥1 рік).

На тлі ампутації нижніх кінцівок у групі <3 місяців відмічено різке та статистично значуще зростання рівня ADAMTS13 – до $26,0 \pm 1,38\%$, тоді як у

групі пацієнтів із терміном ампутації ≥ 1 року показник залишався підвищеним — $19,9 \pm 1,18\%$, хоча й був нижчим, ніж у ранній післяопераційний період.

Отримані дані демонструють нетиповий для гострої травми патерн, оскільки у більшості публікацій фіксується зниження ADAMTS13 як прояв ендотеліальної дисфункції та надмірного споживання ферменту при циркуляції великих мультимерів vWF. Зокрема, Levi & van der Poll (2010) та Johansson et al. (2017) вказують, що у пацієнтів із тяжкою травмою, поліорганною недостатністю або масивною кровотечею зниження ADAMTS13 є характерним і корелює з ризиком мікротромбозів [29, 35].

Українські клінічні спостереження також підтверджують, що зменшення ADAMTS13 супроводжує септичні стани й тяжкі травми та асоціюється з підвищенням рівня vWF:Ag, FVIII та D-димеру [3].

На відміну від цього, у нашому дослідженні у пацієнтів з ампутаціями нижніх кінцівок виявлено підвищену активність ADAMTS13, що потребує окремого патофізіологічного пояснення. У ранній групі (<3 місяців) таке зростання (до 26,0%) може бути проявом компенсаторної відповіді на значне збільшення vWF:Ag і vWF:Act, яке ми також спостерігали у цих пацієнтів. За даними Ostrowski & Johansson (2012), у фазі постшокової ендотеліальної репарації можливе транзиторне збільшення синтезу ADAMTS13 гепатоцитами та ендотелієм у відповідь на надлишок ультра-великих мультимерів vWF [45].

Підвищені значення ADAMTS13 у віддалений термін після ампутації (≥ 1 року), хоча й нижчі за ранній період, також свідчать про персистуючу ендотеліальну адаптацію. Відомо, що у пацієнтів після великих ортопедичних та судинних втручань тривалий час зберігається підвищення vWF і FVIII, що стимулює вироблення ADAMTS13 як механізм підтримки гемостатичного балансу [27].

Важливим клінічним аспектом є те, що підвищений ADAMTS13 у поєднанні з високими рівнями vWF у пацієнтів із ампутацією може свідчити про динамічну, але нестабільну регуляцію гемостазу, де фермент частково компенсує

надлишок адгезивних муьтимерів vWF, але не усуває гіперкоагуляцію, що підтверджується нашими даними щодо підвищеного FVIII та D-димеру.

Отже, отримані результати демонструють, що ADAMTS13 у пацієнтів після ампутації нижніх кінцівок відображає складний баланс між ендотеліальною активацією, посттравматичною репарацією та хронічною гіперкоагуляцією. У ранній період значне підвищення ферменту може мати компенсаторний характер, тоді як у віддалений термін збережена активність ADAMTS13 відображає адаптивну модифікацію системи гемостазу, але не виключає ризику тромботичних ускладнень.

Узагальнюючи отримані результати, можна стверджувати, що в осіб з ампутацією нижньої кінцівки формується стійкий протромботичний фенотип із залученням як тромбоцитарної, так і плазмової ланок гемостазу та системи природних антикоагулянтів. Уже на рівні простих тромбоцитарних індексів видно, що навіть за відсутності клінічних ознак гострої кровотечі або ДВЗ-синдрому пацієнти в ранньому післяампутаційному періоді демонструють виражений реактивний тромбоцитоз у поєднанні зі збільшеним середнім об'ємом тромбоцита (MPV) та шириною їх розподілу за об'ємом (PDW). Це означає, що в кровообіг масово надходять молоді, великі й метаболічно активні тромбоцити з підвищеною адгезивністю та агрегаційним потенціалом. У подальшому, через рік і більше після ампутації, інтенсивність тромбоцитозу дещо знижується, однак рівні PLT, MPV і PDW залишаються вищими за контроль, що свідчить про неповне відновлення тромбоцитарного гомеостазу та збереження хронічної тромбоцитарної активації. З патофізіологічної точки зору це може бути зумовлено довготривалим впливом прозапальних цитокінів, венозним стазом у куксі, зниженням м'язової помпи та повторними мікротравмами тканин при користуванні протезом.

Дані стандартних коагуляційних тестів доповнюють картину змішаного порушення плазмового гемостазу. Помірне, але стабільне подовження протромбінового часу й підвищення INR у поєднанні зі скороченням aPTT

свідчать про те, що зовнішній шлях коагуляції перебуває у стані відносної «коагулопатії споживання», тоді як внутрішній шлях, навпаки, гіперактивований. Такий фенотип характерний для посттравматичної гіперкоагуляції, коли масивне вивільнення тканинного фактора та тромбіну виснажує окремі плазмові фактори, але загальна швидкість формування тромбіну та фібрину залишається високою. Підвищений рівень фібриногену, особливо в перші місяці після ампутації, відображає як реакцію гострої фази з боку печінки, так і включення компенсаторних механізмів для підтримання ефективного фібриногенезу в умовах запалення та ендотеліального стресу. Те, що навіть через рік фібриноген не повертається до контрольних значень, свідчить про хронічний низькоградусний запальний процес і збережений прокоагуляційний зсув.

Різке зростання концентрації D-димеру в ранній період і його персистуюче підвищення у віддалені терміни підтверджують, що цей протромботичний стан не є «німою» лабораторною знахідкою. Підвищений D-димер свідчить про реальну генерацію перехресно-зшитого фібрину та активацію плазмінової системи, тобто про наявність постійно діючого кола «тромбіногенез — фібриногенез — фібриноліз». У комбінації з підвищеними тромбоцитарними індексами це створює умови для формування як макро-, так і мікротромбів у системі глибоких вен, у судинах культі та мікроциркуляторному руслі інших органів.

Не менш показовими є зміни в системі природних антикоагулянтів. У перші місяці після ампутації реєструється суттєве зниження активності антитромбіну III та протеїну С, що означає глибоке виснаження антикоагулянтного резерву на тлі «тромбінового вибуху» та вираженої запальної реакції. Згодом ці показники частково нормалізуються, але не досягають рівня контролю, що свідчить про те, що навіть у віддалений період організм працює «на межі» своїх антикоагулянтних можливостей. Цікавою є динаміка протеїну S: виражений дефіцит у гострій фазі змінюється його підвищенням через рік і

більше після ампутації. Це можна трактувати як пізню адаптивну відповідь, спрямовану на компенсацію хронічного тромботичного стресу, однак навіть підвищені рівні протеїну S, очевидно, не здатні повністю нівелювати вплив інших прокоагулянтних чинників.

Найяскравіше ендотеліальну ланку протромботичного фенотипу відображають зміни вільбрандівського фактора та фактора VIII. І у ранньому, і у віддаленому періодах виявлено достовірне підвищення як антигену vWF, так і його функціональної активності, а також значне зростання FVIII. Це типово для станів ендотеліальної активації й ушкодження, коли ендотелій із «квазитромбоцитарної» поверхні перетворюється на активний учасник тромбоутворення. Такі зміни посилюють адгезію тромбоцитів у зонах високого напруження зсуву, сприяють формуванню мікротромбів і додатково підсилюють внутрішній шлях коагуляції, що добре корелює зі скороченим aPTT і підвищеним MPV/PDW.

Особливої уваги заслуговує поведінка ADAMTS13 — металопротеїнази, яка розщеплює ультра-великі мультимери vWF. На відміну від багатьох критичних станів, де описано його зниження, у пацієнтів із ампутацією нижніх кінцівок ми спостерігали підвищену активність ADAMTS13 як у ранній, так і у віддаленій фазах. Це, ймовірно, відображає компенсаторну реакцію на надлишковий синтез vWF: фермент активніше продукується печінкою та ендотелієм, намагаючись обмежити кількість надмірно адгезивних мультимерів. Водночас навіть підвищений ADAMTS13 не здатний повністю «загасити» ендотеліально-тромбоцитарну активацію, про що свідчать стійко підвищені vWF, FVIII, D-димер та тромбоцитарні показники. Тобто система перебуває у стані крихкого динамічного балансу між чинниками, що сприяють тромбоутворенню, і компенсаторними антикоагулянтними механізмами.

У сумі ці результати дозволяють розглядати осіб з ампутацією нижньої кінцівки як групу з довготривалим, багаторівневим порушенням гемостазу, де одночасно залучені тромбоцитарна, плазмова, ендотеліальна та антикоагулянтна

системи. У клінічному вимірі це означає підвищений ризик венозних тромбоемболій, мікротромбозів у зоні культі, порушення загоєння та потенційних ускладнень протезування навіть через рік і більше після операції. Такі пацієнти потребують не лише стандартної короткочасної тромбопрофілактики в ранній післяопераційний період, а й продуманих стратегій тривалого моніторингу гемостазу та індивідуалізованого підходу до профілактики тромбозів у віддаленій перспективі.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ампутацією нижньої кінцівки формується стійкий тромбоцитарний дисбаланс, що проявляється реактивним тромбоцитозом, підвищеним MPV та PDW у ранній фазі та збереженням помірних, але стабільних відхилень навіть через рік і більше після операції.
2. Показники плазмового гемостазу відображають змішаний протромботичний фенотип: помірне подовження PT/INR поєднується зі скороченням aPTT, підвищеним фібриногеном та стійко зростеним рівнем D-димеру, що вказує на активне утворення й лізис фібрину.
3. У ранній післяампутаційній фазі відмічено виражений дефіцит природних антикоагулянтів (АТШ, протеїн С, протеїн S), який лише частково коригується у віддалений період, що підтримує хронічну гіперкоагуляцію й обмежує резерви антикоагулянтного захисту.
4. Підвищення концентрації та активності віллебрандівського фактора та фактора VIII як у ранні, так і у віддалені терміни після ампутації свідчить про тривалу ендотеліальну активацію й ключову роль ендотелію у підтриманні протромботичного стану.
5. Підвищена активність ADAMTS13 у поєднанні з високими рівнями vWF відображає компенсаторну, але неповністю ефективну відповідь системи гемостазу, спрямовану на обмеження надмірної тромбоцитарної адгезії; однак цього недостатньо для повної нормалізації гемостатичного балансу.
6. Сукупність виявлених змін дозволяє розглядати осіб з ампутацією нижньої кінцівки як групу високого довгострокового тромботичного ризику, що обґрунтовує необхідність пролонгованого лабораторного моніторингу гемостазу та індивідуалізованих стратегій тромбoproфілактики впродовж усього періоду реабілітації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бойчак М.Р., Юрченко В.В., Мошківський V.M. Розвиток принципів лікування пацієнтів з вогнепальними пораненнями відповідно до сучасної стратегії damage control resuscitation. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2022; 3(2): 120–128. doi: 10.46847/ujmm.2022.2(3)-120.
2. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Молекулярні аспекти фібринолізу та клінічні дослідження ефективності антифібринолітичних засобів. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2018. 2-3 (71-72), 5-11.
3. Вишинська М.Б. Особливості коагуляційного гемостазу в пацієнтів з політравмою. *Медицина невідкладних станів*. 2023. 19(1), 38-41. doi: 10.22141/2224-0586.19.1.2023.1553
4. Черній В.І. Сучасна концепція інтенсивної терапії коагулопатії, що ускладнює політравму та шок. *Клінічна та профілактична медицина*. 2019; 2: 4-15. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(8\).2019.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(8).2019.01).
5. Alsheef M. A., Schulman S., Donadini M., Zaidi A. R. Z. Venous thromboembolism in lower extremity amputees: a systematic review of the literature. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2019; 34: 4980-4980.
6. Argandykov D., Lagazzi E., Proaño-Zamudio J.A., Rafaqat W., Abiad M., DeWane M., Paranjape C.N., Kaafarani H.M.A., Velmahos G.C., Hwabejire J.O. Traumatic lower extremity amputation as a risk factor for venous thromboembolism. *The American Journal of Surgery*. 2024; 232: 95–101. doi: 10.1016/j.amjsurg.2024.01.011
7. Austin A.W., Wissmann T., von Kanel R. Stress and Hemostasis: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013; 39(8): 902–912. doi: 10.1055/s-0033-1357487.

8. Bauer KA. Hypercoagulable States. In: Hoffman R., Benz EJ., Shattil SJ., Furie B., Silberstein LE., McGlave P. (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 2009–2039.
9. Brass L.F. The molecular basis for platelet activation. In: Hoffman R., Benz EJ., Shattil SJ., Furie B., Cohen HJ., Silberstein LE., McGlave P. (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1753–1770.
10. Brohi K., Cohen M., Davenport R. Acute coagulopathy of trauma: Mechanism, identification and clinical implications. *Journal of Trauma*. 2008; 65(4): 748–754.
11. Broze G.J. Jr., Warren L.A., Novotny W.F., Higuchi D.A., Girard J.J., Miletich J.P. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII–tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood*. 1988; 71(2): 335–343.
12. Cerqueira M. M. B. D. F., Marques M. A., Ribeiro A. J. A., Mendes-Pinto D., Sanches S. M. V. Thromboprophylaxis in lower limb amputation surgery. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2024; 23, e20230144.
13. Choi J. H., Park S. E., Kim S. J., Kim S. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation. *Biochimie*. 2015; 115: 177-186.
14. Cramer T. J., Griffin J. H., Gale A. J. Factor V is an anticoagulant cofactor for activated protein C during inactivation of factor Va. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2010; 37(1): 17-23.
15. Dahlbäck B. Blood coagulation. *The Lancet*. 2000; 355: 1627–1632. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02225-X.
16. Emsley J., Knight C.G., Farndale R.W., Barnes M.J., Liddington R.C. Structural basis of collagen recognition by integrin $\alpha 2\beta 1$. *Cell*. 2000; 101(1): 47–56. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80622-4.
17. Esmon C.T. The protein C pathway. *Chest*. 2005; 127(2 Suppl): 13–21.

18. Esmon C.T., Owen W.G. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1981; 78(4): 2249–2252. doi: 10.1073/pnas.78.4.2249.
19. Falati S., Gross P., Merrill-Skoloff G., Furie B.C., Furie B. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nature Medicine*. 2002; 8(10): 1175–1181. doi: 10.1038/nm782.
20. Fang R., Rodriguez C.J. Venous thromboembolism among military combat casualties. *Current Trauma Reports*. 2016; 2: 48–53. doi: 10.1007/s40719-016-0037-z.
21. Franchini M., Mannucci P.M. Venous and arterial thrombosis: different sides of the same coin? *European Journal of Internal Medicine*. 2008; 19(6): 476–481. doi: 10.1016/j.ejim.2007.10.019.
22. Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*. 2009: 255–258. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.255.
23. Gale M., Dhawan V., Pastores S.M. Hematologic Challenges in ICU Patients with Malignancy. In: Shander A., Corwin H. (eds.). *Hematologic Challenges in the Critically Ill*. Springer, Cham; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-93572-0_12.
24. Han X., Fiehler R., Broze G.J. Jr. Characterization of the protein Z–dependent protease inhibitor. *Blood*. 2000; 96(9): 3049–3055.
25. Hanasaki K., Arita H. Characterization of thromboxane A₂/prostaglandin H₂ (TXA₂/PGH₂) receptors of rat platelets and their interaction with TXA₂/PGH₂ receptor antagonists. *Biochemical Pharmacology*. 1988; 37(22): 3923–3929. doi: 10.1016/0006-2952(88)90075-5.
26. Hoffman M., Monroe D.M. III. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001; 85(6): 958–965.
27. Iba T., Levi M., Thachil J., Levy J. H. Disseminated intravascular coagulation: the past, present, and future considerations. *In Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022; 48(08): 978-987.

28. Jackson S.P. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 2007; 109(12): 5087–5095. doi: 10.1182/blood-2006-12-027698.
29. Johansson P.I., Stensballe J. Hemostatic resuscitation in trauma: Physiology, evidence, and practice. *Blood Reviews*. 2017; 31(2): 47–55.
30. Johansson P.I., Stensballe J., Ostrowski S.R. Shock-induced endotheliopathy. *Transfusion*. 2017; 57(9): 2135–2145.
31. Kehrel B. et al. Glycoprotein VI is a major collagen receptor for platelet activation. *Blood*. 1998; 91(2): 491–499.
32. Kirchhofer D., Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. *Current Opinion in Biotechnology*. 1996; 7(4): 386–391. doi: 10.1016/S0958-1669(96)80112-1.
33. Lam S.C. et al. Isolation and characterization of a platelet membrane protein related to the vitronectin receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 1989; 264(7): 3742–3749.
34. Lane D.A., Philippou H., Huntington J.A. Directing thrombin. *Blood*. 2005; 106(8): 2605–2612. doi: 10.1182/blood-2005-04-1710.
35. Levi M., van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Critical Care Medicine*. 2010; 38(2 Suppl): S26–S34.
36. Lijnen H.R., Collen D. Molecular and cellular basis of fibrinolysis. In: Hoffman R., Benz EJ., Shattil SJ., Furie B., Silberstein LE., McGlave P. (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1804–1814.
37. Luo B.H., Springer T.A. Integrin structures and conformational signaling. *Current Opinion in Cell Biology*. 2006; 18(5): 579–586. doi: 10.1016/j.ceb.2006.08.005.
38. Mann K.G., Nesheim M.E., Church W.R., Haley P., Krishnaswamy S. Surface-dependent reactions of the vitamin K–dependent enzyme complexes. *Blood*. 1990; 76(1): 1–16.

39. Mills D.C. ADP receptors on platelets. *Thrombosis and Haemostasis*. 1996; 76(6): 835–856.
40. Moore, E. E., Moore, H. B., Chapman, M. P., Gonzalez, E., & Sauaia, A. (2018). Goal-directed hemostatic resuscitation for trauma induced coagulopathy: maintaining homeostasis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 84(6S), S35-S40.
41. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., Schöchl H., Hunt B.J., Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021; 7: 30. doi: 10.1038/s41572-021-00264-3
42. Moore H.B., Moore E.E., Gonzalez E. Fibrinolysis shutdown in trauma: Historical review and clinical implications. *Anesthesia & Analgesia*. 2019; 129(3): 762–773.
43. Nguyen K.P. et al. Post-below-knee amputation venous thromboembolism and mortality in United States veterans. *Research and Practice in Thrombosis & Haemostasis*. 2025; 9(4): 102855. doi: 10.1016/j.rpth.2025.102855.
44. Nieswandt B. et al. Glycoprotein VI but not $\alpha 2\beta 1$ integrin is essential for platelet interaction with collagen. *The EMBO Journal*. 2001; 20(9): 2120–2130. doi: 10.1093/emboj/20.9.2120.
45. Ostrowski S.R., Johansson P.I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012; 73(1): 60–66.
46. Owings J. T., Bagley M., Gosselin R., Romac D., Disbrow E. Effect of critical injury on plasma antithrombin activity: low antithrombin levels are associated with thromboembolic complications. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1996; 41(3): 396-406.
47. Quinsey N.S., Greedy A.L., Bottomley S.P., Whisstock J.C., Pike R.N. Antithrombin: in control of coagulation. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004; 36(2): 386–389. doi: 10.1016/S1357-2725(03)00244-9.

48. Rau J.C., Beaulieu L.M., Huntington J.A., Church F.C. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(Suppl 1): 102–115. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02516.x.
49. Revka O. Biochemical mechanisms of fibrin clot formation and subsequent lysis regulation by platelets. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2018; 90(3): 130.
50. Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circulation Research*. 2007; 100(12): 1673–1685. doi: 10.1161/01.RES.0000267878.97021.AB.
51. Schulze H., Shivdasani R.A. Mechanisms of thrombopoiesis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3(9): 1717–1724. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01426.x.
52. Shimada K., Kobayashi M., Kimura S., Nishinaga M., Takeuchi K., Ozawa T. Anticoagulant heparin-like glycosaminoglycans on endothelial cell surface: 54th Annual Scientific Session of the Japanese Circulation Society. *Japanese circulation journal*. 1991; 55(10): 1016-1021.
53. Siedlecki C.A., Lestini B.J., Kottke-Marchant K., Eppell S.J., Wilson D.L., Marchant R.E. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*. 1996; 88(8): 2939–2950. doi: 10.1182/blood.v88.8.2939.bloodjournal8882939
54. Sonnenberg A., Modderman P.W., Hogervorst F. Laminin receptor on platelets is the integrin VLA-6. *Nature*. 1988; 336(6198): 487–489. doi: 10.1038/336487a0
55. Tangelder G.J., Slaaf D.W., Arts T., Reneman R.S. Wall shear rate in arterioles in vivo: least estimates from platelet velocity profiles. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 1988; 254(6): 1059–1064. doi: 10.1152/ajpheart.1988.254.6.H1059
56. Varga-Szabo D., Pleines I., Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008; 28(3): 403–412. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.150474

57. Xiao T., Takagi J., Collier B.S., Wang J.H., Springer T.A. Structural basis for allostery in integrins and binding to fibrinogen-mimetic therapeutics. *Nature*. 2004; 432(7013): 59–67. doi: 10.1038/nature02976.
58. Yago T. et al. Platelet glycoprotein Ib α forms catch bonds with human WT vWF but not with type 2B von Willebrand disease vWF. *Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118(8): 3195–3207. doi: 10.1172/JCI35754.
59. Yeager R.A., Moneta G.L., Porter J.M. Deep venous thrombosis associated with lower extremity amputation. *Journal of Vascular Surgery*. 1995; 22(5): 558–563.
60. Zucker-Franklin D. Megakaryocyte and platelet structure. In: Hoffman R., Benz EJ., Shattil SJ., Furie B., Silberstein LE., McGlave P. (eds.). *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1730–1740.