

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

САМОЙЛОВА СВІТЛАНА ОЛЕГІВНА

УДК 616.12-008.331.1:616.233-002:616.151.5

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ
ПЛАЗМОВО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРИ
ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України

Науковий консультант: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Нетяженко Василь Захарович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Крахмалова Олена Олегівна**, ДУ «Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», завідувач відділу кардіопульмонології;

доктор медичних наук, доцент **Кравченко Анатолій Миколайович**, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, завідувач наукового відділу внутрішньої медицини.

Захист відбудеться «14» грудня 2018 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

Автореферат розісланий «12» листопада 2018 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
д. мед. н., професор

Т. В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіпертонічна хвороба (ГХ) як одне з найпоширеніших неінфекційних захворювань уражає 30-40% дорослого населення та її часте поєднання з іншими коморбідними станами впливає на вибір антигіпертензивної терапії (Коваленко В.М. та ін., 2016; Chow C.K. et al., 2013; Irazola V.E. et al., 2016). За прогнозом експертів ВООЗ до 2020 року хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) також посяде одне з перших місць за поширеністю і 3-є місце серед причин смерті саме за рахунок серцево-судинних ускладнень (Фещенко Ю. І., Назаренко К. В., 2014). Поєднання цих двох захворювань встановлено в 2,5% дорослого населення. Пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) і ХОЗЛ, маючи спільні фактори ризику: паління, вік, чоловічу стать, – відносяться частково до групи високого кардіо-васкулярного ризику (КВР), а гіпоксія, яка їх супроводжує, посилює цей ризик (Рекомендації ЄТК, 2018). Наявність супутнього ХОЗЛ у пацієнтів із АГ збільшує частоту госпіталізацій, підвищує ризик виникнення тромбоеморагічних ускладнень в 2-5 разів (Распутіна Л.В., 2014; Коваленко О.М. та ін., 2017; Chen W. Et al., 2015; Bateman R.M., 2016). Тривала термінологічна невизначеність щодо ХОЗЛ, гетерогенність захворювань, об'єднаних в цю групу, викликають підвищений інтерес, особливо у поєднанні з АГ, що знайшло своє відображення в оновлених рекомендацій ЄТК 2018 року з лікування пацієнтів із АГ.

В останні роки персистенція хронічного системного запалення, гіперкоагуляція, активація тромбоцитів та оксидативний стрес, що є спільними патогенетичними механізмами ХОЗЛ та серцево-судинних захворювань, зокрема АГ, привертають увагу науковців (Ghoorah K. et al., 2013; Austin V. Et al., 2016; Zirlik A. et al., 2017). А поглиблене вивчення цих процесів дозволить оптимізувати терапію хворих із АГ в поєднанні з ХОЗЛ. Відомо, що одним із факторів гіперкоагуляції є підвищення АТ (Kotova O.V., 2017). Значну роль в процесах гемостазу відводять легеням, зокрема, альвеолярним макрофагам з експресією VIIa фактора згортання крові, епітеліальним клітинам з експресією тканинного, VIIa та X факторів коагуляції, а також фібробластам з експресією інгібітора фактора некрозу пухлин (Shinagawa K. et al., 2009). Легені є не тільки своєрідним фільтром, який затримує тромбоцитарні агрегати, фібрин та фібринстабілізуючий фактор при хронічному запаленні, але і синтезують простагліцин, який пригнічує тромбоцитарну агрегацію, і тромбоксан A₂, що активує функцію тромбоцитів, активатори та інгібітори фібринолізу. Пасаж крові крізь легені змінює її коагуляційні властивості через руйнування фібриногену (ФГ) та вплив на синтез природного антикоагулянту гепарину в опасистих клітинах (Goldenberg N. M., 2015). У зв'язку з цим актуальним є розкриття нових механізмів, пов'язаних з процесами згортання крові, в пацієнтів з ГХ та супутнім ХОЗЛ.

Зміни в системі згортання крові, які виникають на різних етапах розвитку ХОЗЛ при поєднанні з ГХ, вивчені ще недостатньо. Проте, встановлено, що об'єм форсованого видиху за 1 секунду є відображенням не лише бронхіальної обструкції, а і потужним предиктором серцево-судинної смертності, рівнозначним основним кардіо-васкулярним факторам ризику, незалежно від статусу паління (Каролі Н.А., 2017; Будневський А.В., 2017). А виявлена залежність між показниками вентиляції

легень та інтенсивністю внутрішньосудинного тромбо- і фібриноутворення, формуванням тромбоцитарних мікроагрегатів при хронічних захворюваннях легень є взаємообумовленою (Fogarty A.W. et al., 2010).

Поєднання ГХ і ХОЗЛ вимагає ретельного підбору засобів патогенетичної терапії з урахуванням можливих побічних реакцій (Біловол О. М. та ін., 2013; Настрога Т.В., 2017). З огляду на те, що пацієнти з АГ, а тим більше при поєднанні з ХОЗЛ, схильні до тромбоутворення, але антитромботичні засоби не входять в алгоритми лікування неускладненої АГ та ХОЗЛ, при виборі антигіпертензивних препаратів повинні враховуватись їх плейотропні ефекти, а саме позитивний вплив на плазмово-тромбоцитарний гемостаз (Нетяженко В.З. та ін., 2013; Dabrowski R., 2015). Відомо, що до таких груп препаратів належать інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) (Radenkovic M. Et al., 2016; Wzgarda A. et al., 2017) та блокатори повільних кальцієвих каналів (БКК) (Robles N.R. et al., 2017; Toyoda S. et al., 2018), що й визначає їх переваги при призначенні в умовах поєднання ГХ та ХОЗЛ (Рекомендації ЄТК, 2018). Антитромбоцитарний ефект БКК обумовлений блокуванням надходження кальцію в тромбоцити, пригніченням аденозиндифосфат- (АДФ) та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів (Chou Tz-S., 2014; Shih C.Y. et al., 2014). ІАПФ, в свою чергу, пригнічуючи ангіотензин II, зменшують активність тромбоцитарної ланки гемостазу, а також мають протизапальний та фібринолітичний ефект шляхом пригнічення тканинного активатора плазміногену (Papastefanou S., Karakiulakis G., 2015; Park H.W. et al., 2015). Проте, їх вплив на плазмово-тромбоцитарний гемостаз у хворих із ГХ за різного перебігу ХОЗЛ вивчався недостатньо.

Таким чином, необхідність комплексного дослідження патогенетичних ланок поєданого перебігу ГХ та ХОЗЛ з урахуванням особливостей системи згортання крові в залежності від ступеня важкості ХОЗЛ та оцінка можливостей їх корекції за використання іАПФ та БКК обґрунтовує актуальність теми даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Особливості перебігу, показників гемодинаміки та коагуляційного гомеостазу у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з соматичними захворюваннями» (2008 – 2010 рр.. № державної реєстрації № 0108U016822) та «Особливості системної гемодинаміки та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням» (2014 – 2016 рр.. № державної реєстрації 0114U001827). Здобувачем особисто проведений патентний пошук, налагоджені лабораторні методи діагностики порушень в системі гемокоагуляції, обстежено когорту пацієнтів з ГХ в поєднанні з ХОЗЛ різного ступеня важкості.

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики порушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ХОЗЛ різного ступеня важкості на підставі дослідження показників плазмово-тромбоцитарного гемостазу та оцінка можливостей їх корекції з використанням іАПФ та БКК.

Для досягнення поставленої мети визначено наступні **завдання**:

1. Дослідити стан згортуючої ланки плазмового гемостазу у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання.
2. Вивчити та співставити активність антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи плазми крові у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання.
3. Оцінити активність основних етапів згортання крові при застосуванні високоспецифічних тестів із отрутами змій та провести порівняльний аналіз одержаних даних із результатами стандартних методів гемостазіологічного обстеження.
4. Визначити особливості змін тромбоцитарної ланки системи гемостазу та порівняти показники агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ та їх поєднання.
5. Оцінити стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ в залежності від важкості ХОЗЛ.
6. З'ясувати особливості реагування згортуючого, протизгортуючого потенціалу крові та тромбоцитарної ланки гемокоагуляції при комплексному лікуванні пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ із застосуванням інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та блокаторів кальцієвих каналів.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня важкості.

Предмет дослідження: показники коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові, тромбоцитарного гемостазу та їх зміни під впливом антигіпертензивного лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше здійснено комплексну оцінку активності всіх ланок системи згортання крові в пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ та оцінено особливості змін тромбоцитарної ланки гемостазу, плазмового гемостазу, включаючи коагуляційну, антикоагулянтну та фібринолітичну системи під впливом ХОЗЛ. З'ясовано що поєднання ГХ та ХОЗЛ характеризується значним збільшенням інтенсивності заключних етапів формування фібринового згустку, у той час як при ізольованому перебігу ГХ переважно активується згортання крові за зовнішнім шляхом.

При поєднаному перебігу ГХ з ХОЗЛ встановлено особливості змін антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу з найвиразнішим гальмуванням фібринолізу зі зниженням антитромбінової активності при практично однаковому виснаженні системи протеїну С у всіх досліджуваних групах. Встановлено залежність виразності змін системи гемостазу за поєданого перебігу від ступеня важкості ХОЗЛ, що переважно проявляється зміною показників згортуючої активності – протромбінового часу і розчинних фібрин-мономерних комплексів – та поєднується з прогресуючим пригніченням фібринолітичної активності крові на фоні стабільно знижених значень антикоагулянтного потенціалу зі збільшенням важкості ХОЗЛ.

Вперше для характеристики згортуючого потенціалу плазми крові у хворих із ГХ та ХОЗЛ застосовано високоспецифічні тести з отрутами змій. Показано, що

активація коагуляційної ланки гемостазу у цієї категорії пацієнтів відбувається переважно у стадії тромбіно- та фібриноутворення, що підтверджується значним вкороченням часу ехітоксового та анцистронового тестів. Встановлений зв'язок результатів лебетоксового тесту з активованим частковим тромбопластиновим часом, ехітоксового – з антитромбіном III та анцистронового – з Хагеман-залежним фібринолізом свідчить про можливість їх поєднаного застосування для характеристики не тільки згортуючої, але й антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

При оцінці функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанням показано, що ГХ з ХОЗЛ призводить до значного збільшення ступеня спонтанної агрегації та диференційованої відповіді на інші індуктори з характерним підвищенням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ та значним збільшенням арахідон-індукованої агрегації при ХОЗЛ. З'ясовано, що підвищення функціональної активності тромбоцитів у групі із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ відбувається переважно за рахунок пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня важкості.

Встановлено особливості впливу іАПФ та БКК на різні етапи згортання крові. Так, у хворих з ГХ та ХОЗЛ включення до комплексного лікування іАПФ призводить до пригнічення переважно кінцевої ланки утворення фібринового згустку та супроводжується активацією фібринолітичного потенціалу крові, з підвищенням вмісту плазміногену та прискоренням Хагеман-залежного фібринолізу. Натомість, застосування БКК асоціюється зі збільшенням антикоагулянтного потенціалу за рахунок системи протеїну С та антитромбінової активності. Крім цього, було з'ясовано, що застосування іАПФ та БКК при лікуванні пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ має позитивний вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу з практично однаковим пригніченням спонтанної агрегації та зниженням арахідон-індукованої агрегації у випадку застосування іАПФ і АДФ-агрегації при лікуванні БКК, що доповнює спектр плейотропних ефектів даних груп препаратів.

Практичне значення отриманих результатів. У хворих з поєднаним перебігом ГХ з ХОЗЛ визначено найбільш інформативні показники з урахуванням змін в системі гемостазу виключно на заключних етапах утворення згустку, в антикоагулянтній та фібринолітичній ланці гемостазу.

Запропонований в роботі принципово новий підхід до визначення показників гемокоагуляції із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, а саме ехітоксового, лебетоксового та анцистронового тестів, з огляду на їх швидку, легку відтворюваність, інформативність задля оцінки стану коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи згортання крові.

Визначений диференційований підхід у виборі індукторів агрегації тромбоцитів з використанням арахідонової кислоти при ХОЗЛ та адреналіну при ГХ. Встановлено, що з важкістю ХОЗЛ у хворих із ГХ II ступеня виразність тромбофілічних змін є відображенням зростання кардіо-васкулярного ризику.

Виявлені гемостазіологічні особливості тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів з ГХ та супутнім ХОЗЛ під впливом іАПФ та БКК дозволяють оптимізувати вибір антигіпертензивних препаратів. За наявності переважної активації згортуючої ланки та пригніченні процесів фібринолізу позитивний вплив

справляють не-АТ обумовлені плейотропні ефекти іАПФ, в свою чергу при підвищенні функціональної активності тромбоцитів та зниженні антикоагулянтного потенціалу – БКК.

Основні результати дослідження впроваджено у роботу кардіологічного, пульмонологічного та лікувально-діагностичного відділень Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київської клінічної лікарні №3 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця», Київського міського центру радіаційного захисту населення м. Києва від наслідків Чорнобильської катастрофи, терапевтичного та кардіологічного відділень Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України, комунального закладу «Фастівський центр ПМСД», що підтверджено відповідними Актами про впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувач обґрунтував актуальність та своєчасність проведення роботи, вибрав і сформулював мету і завдання проведеного дослідження. Крім того, здобувачем самостійно підбирались і обстежувались хворі у кардіологічному, пульмонологічному та лікувально-діагностичному відділеннях Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті філії ПАТ «Укрзалізниця».

Здобувачем особисто виконано забір крові з комплексним гемостазіологічним дослідженням, здійснено обчислення та статистичну обробку результатів, проведено узагальнення та аналіз отриманих даних, сформульовано наукову новизну, підготовку наукових праць, разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи доповідались на II Національному Конгресі лікарів внутрішньої медицини «Міждисциплінарний підхід до впровадження сучасних рекомендацій з діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів у клінічну практику» (м. Київ, 16-18 жовтня 2008 р.); XVI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 18-20 вересня 2015 р.); IX Міжнародній науково-практичній конференції "Актуальні проблеми науки XXI століття» (м. Москва, Російська Федерація, 30 квітня 2016р.); XVII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 8 статей – у фахових наукових виданнях МОН України, 1 – в журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 4 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних наукових конгресів та конференцій, 9 робіт – без співавторів.

Обсяг і структура дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладений на 163 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. В тексті дисертації міститься 18 таблиць та 22 рисунка. Список використаної літератури складається з 182 джерел, зокрема - 89 кирилицею та 93 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Відповідно до задач дослідження, було обстежено 150 пацієнтів з ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанням, що проходили стаціонарне лікування в кардіологічному, лікувально-діагностичному та пульмонологічному відділеннях Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця». Групу контролю склали практично здорові особи, що проходили щорічний медичний огляд.

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 року після підписання пацієнтами інформованої згоди та були схвалені Етичним комітетом при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Обстеження та лікування хворих на ГХ проводилося згідно рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2007, 2013), Української асоціації кардіологів (2008, 2012), а також критеріїв, викладених у Наказі № 384 від 24.05.2012 року МОЗ України "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії", що дозволяло виключити вторинний характер АГ та підтвердити наявність ураження органів-мішеней, характерного для II стадії ГХ. Вимірювання офісного систолічного і діастолічного АТ проводилось у відповідності до рекомендацій ВООЗ. У дослідження залучалися хворі на ГХ II стадії, за умов, що вони до обстеження не приймали антигіпертензивного лікування зовсім, або приймали його нерегулярно при різкому підвищенні АТ.

Критеріями діагностики ХОЗЛ були показники, затверджені Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму, ХОЗЛ, пневмонії, муковісцидоз" та № 270 від 16.04.2014 "Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України" № 555 від 27 червня 2013 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".

Відповідно до поставлених завдань, пацієнти були розподілені за групами. До I групи увійшли 30 пацієнтів з ГХ II стадії без супутнього ХОЗЛ (серед них 22 чоловіка та 8 жінок), II групу склали 36 хворих на ХОЗЛ без супутньої ГХ (25 чоловіків та 11 жінок), до III групи було включено 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (серед яких 55 чоловіків та 14 жінок), групу контролю склали 15 практично здорових осіб для виведення нормативних показників гемостазу. Середній вік хворих становив $57,64 \pm 11,54$ років (від 32 до 81 років). Найбільша кількість хворих була у вікових групах 40-49, 50-59 та 60-69 років (22,5%, 50% та 20%, відповідно).

Оцінюючи особливості змін гемокоагуляції у хворих із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, залежно від ступеня важкості ХОЗЛ, було сформовано 3 підгрупи пацієнтів: підгрупу III А склали 11 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ I ступеня важкості (ОФВ₁ $68,5 \pm 7,8\%$), III Б – 28 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ II ступеня важкості (ОФВ₁ $54,5 \pm 8,6\%$) та III В – 25 пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості (ОФВ₁

46,2±7,4%). Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого, результати лікування оцінювали після двотижневого курсу терапії.

В процесі лікування пацієнти III групи (поєднаний перебіг ГХ та ХОЗЛ) були додатково розподілені на 2 підгрупи, в залежності від призначеного антигіпертензивного лікування. Пацієнтам підгрупи III-іАПФ був призначений іАПФ лізиноприл в дозі 10 мг 1 раз на добу, пацієнтам підгрупи III-БМК – блокатор повільних кальцієвих каналів III-го покоління - амлодипін в дозі 5 мг 1 раз на добу. За відсутності антигіпертензивного ефекту протягом 3 днів, дозу поступово збільшували до 20 мг на добу лізиноприлу та до 10 мг на добу амлодипіну. Після спостереження протягом тижня хворим, в яких не вдавалося досягти цільових цифр АТ монотерапією, додатково призначали сечогінні препарати (індапамід в дозі 2,5 мг на добу).

Базове медикаментозне лікування ХОЗЛ полягало в використанні комбінації препаратів згідно протоколам про надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ та полягало у застосуванні пролонгованих бронхолітиків (холінолітики, β_2 -агоністи), інгаляційних кортикостероїдів, а також комбінованих дозованих інгаляторних засобів. За потреби додавались бронхолітики короткої дії. Наявність інфекційного загострення ХОЗЛ, що вимагало призначення антибактеріальної терапії (клінічні ознаки інтоксикації, гнійне харкотиння), було критерієм виключення з дослідження. Параметри гемостазу у венозній крові досліджували двічі: на початку комплексного лікування та на 14-15 добу (перед випискою). Збір крові здійснювали з ліктьової вени після 12-годинного голодування з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагулологічних досліджень. Дослідження плазмового гемостазу здійснювали у бідній на тромбоцити плазмі.

Коагуляційну ланку гемостазу вивчали за допомогою визначення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) і ФГ та проводили за стандартними коагулологічними методиками, заснованими на вимірі часу утворення згустку при штучному внесенні до плазми факторів згортання крові. Концентрація ФГ визначалася за графіком контрольної плазми з встановленим вмістом ФГ. З метою доповнення даних про зміни в системі гемостазу проводилось вивчення факторів згортання крові за допомогою спеціальних лабораторних досліджень: анцистронового тесту (АЦТ) з отрутою змії роду Щитомордник (*Agkistrodon*), лебетоксового тесту (ЛБТ) з отрутою гюрзи звичайної (*Vipera lebetina*) та ехітоксового тесту (ЕХТ) з отрутою ефі багатолускової (*Echis multiscutum*), які є більш чутливими у визначенні показників коагуляційної ланки гемостазу. Дані методики базуються на вимірі часу утворення згустку при штучному внесенні до плазми розведених у відповідних концентраціях отрут змій. Усі дослідження виконувалися на гемокоагулометрі Amelung KC 1A.

Вивчення фібринолітичної системи крові здійснювали шляхом визначення часу Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ) та вмісту плазміногену (ПГ). Антикоагулянтний потенціал крові оцінювали за допомогою визначення активності природних антикоагулянтів –антитромбіну III (АТ III) та протеїну С (ПС).

Тромбоцитарний гемостаз оцінювали шляхом проведення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індукторів агрегації були використані

АДФ, арахідонова кислота (АК) та адреналін. Дослідження виконувалися на аналізаторі агрегації тромбоцитів Біола.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм Statistica 7.0 і Excel (Microsoft Office 2010, США) та версії IBM SPSS Statistics 22. Для адекватного вибору статистичного критерію проводили перевірку первинного матеріалу на нормальність розподілу. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відхиляли при рівні значимості менше 0,05. Для порівняння кількісних перемінних за умов нормального розподілу даних розраховували вибіркове середнє та стандартне відхилення, використовували критерій t Стюдента. З метою усунення ефекту множинних порівнянь використана похибка Бонферроні.

Для перевірки нормальності розподілу для малих виборок застосовували критерій Шапіро-Уїлка, для великих – Колмогорова-Смірнова. Непараметричний критерій Манна-Уїтні застосовувався в разі ненормального розподілу. U-тест Манна-Уїтні застосовувався також при порівнянні значень кожної квартилі із тими, що були меншими на 20%. Парний критерій Стюдента (paired t-test) використовувався для порівняння двох залежних (парних) виборок. Для порівняння якісних перемінних використовували непараметричні методи, що базуються на розподілі різності відносних частот. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних значень, що виражались в кількісній шкалі, оцінювали за допомогою коефіцієнта вибіркової кореляції К. Pearson – r.

Результати досліджень та їх обговорення. При вихідному обстеженні 150 пацієнтів виявлено, що у 61 хворого (45,2%), окрім ГХ та ХОЗЛ, супутніх захворювань не спостерігалось, проте в більшості пацієнтів були наявні додаткові супутні хвороби. Цукровий діабет 2 типу, при якому проводилось лікування пероральними цукрознижуючими засобами та дієтотерапією, був у 10 осіб (10,0%). Окрім ГХ, інші захворювання серцево-судинної системи спостерігали у 32 хворих (21,3%), з них ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги, ФК I-II у 21 пацієнта (14,1%), дифузний кардіосклероз мали 15 пацієнтів (11,1%), постійну форму фібриляції передсердь діагностували у 1 хворого. Захворювання шлунково-кишкового тракту були у 41 пацієнтів (30,4%), з них у 17 (12,6%) – хронічний холецистит у стадії ремісії, у 22 (16,3%) – хронічний стеатогепатоз, у 3 (2,2%) пацієнтів – пептична виразка дванадцятипалої кишки в стадії ремісії, у 5 (3,7%) – хронічний панкреатит. Інші супутні захворювання складали незначний відсоток. Розподіл хворих із надмірною масою тіла та ожирінням був практично однаковий по групах.

Тривалість захворювання серед пацієнтів I групи в середньому становила $11,5 \pm 5,3$ роки, у II групі – $12,1 \pm 3,2$ роки та III групи – $12,3 \pm 7,4$ роки. Серед пацієнтів I групи курили 12 осіб (40%), II групи – 24 обстежених (66,7%), серед хворих із поєднаною патологією – 27 осіб (39,1%). Прояви серцевої недостатності (СН) I ст. серед пацієнтів із ГХ виявлено у 15 осіб (50%). У II та III групи СН I ст. виявлено у 3 (8,3%) та 39 (56,5%) випадків та СН II ст. – у 2 (5,6%) та 11 (15,9%) обстежених. Легенева недостатність (ЛН) I ст. спостерігалась в II та III групах, відповідно, у 14 (38,9%) та у 23 (33,3%) хворих, а ЛН II ст. – у 19 (52,7%) та 44 (63,8%) пацієнтів.

При аналізі показників згортання крові було виявлено, що у групі хворих на ГХ (I група) до початку лікування спостерігалось вкорочення ПТЧ на 10,5% ($p < 0,01$),

підвищення рівня ФГ на 34,5% ($p<0,001$) та РФМК в 4,5 рази ($p<0,001$) у відношенні до групи контролю (табл.1).

Таблиця 1

Показники коагуляційного гемостазу в I, II та III групах
Me (25%-75%)

Показник	Група				p
	I	II	III	Контроль	
АЧТЧ, с	29,3 (21,1; 33,0)	32,05 (29,3; 36,0)	36,5 (31,2; 41,7)	30,0 (26,8; 33,2)	$p_1<0,001$ $p_2<0,001$
ПТЧ, с	17,2 (15,9; 19,8) **	19,7 (17,9; 20,43)	19,1 (17,7; 19,8)	19,25 (18,6; 19,9)	$p_1<0,05$ $p_2>0,05$
МНО	0,9 (0,76; 1,04)	1,0 (0,89; 1,07)	1,0 (0,83; 1,05)	1,0 (0,94; 1,03)	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
ТЧ, с	10,6 (10,1; 11,65)	10,3 (9,78; 10,9)	10,2 (9,1; 11,0)	10,8 (10,1; 11,2)	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
ФГ, г/л	3,9 (3,5; 4,2) ****	4,1 (3,4; 4,4) ****	4,2 (3,8; 4,5) ****	2,9 (2,6; 3,2)	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
РФМК, г/л $\times 10^{-2}$	20,0 (15,0; 28,0) ****	22,5 (15,0; 28,0) ****	28,0 (21,0; 28,0) ****	4,0 (3,5; 4,5)	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$
ЛБТ, с	30,4 (29,3; 32,8) ****	34,6 (29,1; 44,3)	45,1 (36,1; 69,8) *	39,0 (36,9; 40,1)	$p_1<0,0001$ $p_2<0,0001$
ЕХТ, с	74,4 (50,9; 99,6)	60,6 (46,1; 72,6) *	53,5 (50,9; 76,3) *	71,0 (69,8; 73,4)	$p_1<0,05$ $p_2>0,05$
АЦТ, с	27,05 (25,7; 34,5)	25,6 (21,0; 28,3) **	20,4 (18,7; 25,8) ****	31,3 (29,7; 32,6)	$p_1<0,0001$ $p_2<0,005$

Примітки:

1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи,
2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи
3. * – вірогідність різниці показників між I, II, III групами та контролем:
* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$

Знайдені зміни відображають скорочення періоду генерації активного тромбіну за зовнішнім механізмом при одночасній активації процесів фібриногенезу. Також було показано, що за наявності ХОЗЛ (2 група), як і в разі ГХ, відбувалось підвищення рівня ФГ на 41,3% ($p<0,001$) та РФМК в 5,6 разів ($p<0,001$) відносно контрольної групи, проте активація згортання крові за зовнішнім механізмом, відображенням якого є ПТЧ, в даній групі не відбувалась. Таким чином, як у хворих на ГХ, так у хворих на ХОЗЛ визначено збільшення активності останнього етапу згортання крові – фібриноутворення.

При дослідженні згортуючої ланки гемостазу у хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ (3 група) було підтверджено збільшення інтенсивності останніх етапів згортання крові з прогресуючим підвищенням вмісту ФГ на 44,8% ($p<0,001$) та РФМК в 7 разів ($p<0,001$) відносно контрольної групи. Однак, вказані зміни супроводжувались подовженням показника АЧТЧ на 21,6% у порівнянні з

контролем ($p < 0,001$), який відповідає внутрішньому механізму згортання крові. Оскільки ПТЧ, МНВ, ТЧ достовірно не відрізнялися від контролю, подібні зміни АЧТЧ можна пояснити уповільненням початкового етапу утворення згустку – протромбіназоутворення.

При міжгруповому порівнянні показників згортання крові серед всіх досліджуваних груп найвищий рівень ФГ був знайдений саме в групі поєднаного перебігу ГХ та ХОЗЛ, при цьому він перевищував рівень аналогічного показника в групі пацієнтів з ГХ на 7,2% ($p < 0,05$) і практично не відрізнявся від такого в групі ХОЗЛ, що вірогідно пояснюється персистуванням хронічного запалення у хворих із ХОЗЛ (Barnes P.J., 2016; Hancox R. J., 2016). Подібні зміни спостерігались і щодо вмісту РФМК, який в групі пацієнтів з поєднанням ГХ з ХОЗЛ виявився вищим на 28,5% ($p < 0,05$) в порівнянні з ГХ і мав тенденцію до збільшення при порівнянні з ХОЗЛ. У пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ з ХОЗЛ звертає на себе увагу подовження АЧТЧ на 24,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з пацієнтами з ГХ та на 13,6% ($p < 0,001$) у порівнянні з хворими на ХОЗЛ, що можна пояснити розбалансуванням у системі згортання крові, яке проявляється уповільненням протромбіназоутворення – І фази згортання крові. Показник ПТЧ виявився вкороченим на 10,6 % ($p < 0,05$) у пацієнтів з ГХ порівняно з пацієнтами з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ.

При визначенні згортуючої активності крові за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій нами було з'ясовано, що ЛБТ, який відображає процес згортання крові на початкових етапах, виявився найбільш вкороченим у пацієнтів з ГХ – на 22% ($p < 0,001$) у порівнянні із контролем, натомість при ХОЗЛ було зазначено лише тенденцію до активації ЛБТ, який був на 11,3% коротшим, ніж у контролі. Також було визначено подовження часу ЛБТ у хворих із поєднанням ГХ та ХОЗЛ – на 15,6% ($p < 0,05$), що підтверджувало знайдені раніше зміни АЧТЧ у вказаній групі пацієнтів і свідчило про зміни в системі гемокоагуляції саме на етапі протромбіназоутворення. Оцінка стану гемокоагуляції за допомогою ЕХТ дозволила виявити, що у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігалось достовірне вкорочення часу тесту на 15% ($p < 0,05$), як і у пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, в яких цей показник був меншим на 24,6% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем. Натомість, у пацієнтів з ГХ під дією отрути ефі відбувалось лише незначне подовження часу згортання. За даними АЦТ, який характеризує кінцеву ланку згортання крові, було виявлено вкорочення показника у всіх досліджуваних групах: у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ – на 34,8% ($p < 0,001$), у пацієнтів з ХОЗЛ – на 15,5% ($p < 0,01$), з ГХ – 13,6%. Таким чином, найбільш виражена активація кінцевої ланки коагуляції спостерігалась у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ.

При порівнянні результатів тестів та проведенні кореляційного аналізу було знайдено взаємозв'язки між показниками стандартної коагулограми та високоспецифічними тестами з отрутами змій: ЛТ з АЧТЧ ($r = 0,34$, $p = 0,0003$), ЕХТ з АТ III ($r = 0,35$, $p = 0,049$) та АЦТ з ХПа-залежним фібринолізмом ($r = -0,28$, $p = 0,001$) та вмістом ФГ ($r = -0,17$, $p = 0,042$), що підкреслює інформативність поєднаного використання тестів із змійними отрутами для характеристики не тільки згортуючої, а й фібринолітичної та антикоагулянтної ланок гемостазу.

Для визначення антикоагулянтної системи крові у пацієнтів із ГХ в поєднанні із ХОЗЛ проведено аналіз активності основних компонентів власної

антикоагулянтної системи організму – АТ III та ПС. Виявлено достовірне зниження антикоагулянтного потенціалу крові, що підтверджується виснаженням активності АТ III, в групі хворих на ГХ – на 13,3% ($p < 0,05$), у пацієнтів з ХОЗЛ – на 22, 2% ($p < 0,001$), при поєднанні ГХ та ХОЗЛ – на 34,4% ($p < 0,001$). При міжгруповому порівнянні найнижча антитромбінова активність відмічена у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, а саме на 15,7% ($p < 0,001$) у порівнянні з ХОЗЛ та на 24,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з ГХ. Також виявлено значне пригнічення ПС однаково на 30% ($p < 0,01$) як в групі пацієнтів з ГХ, так і при поєднанні ГХ та ХОЗЛ, та на 40% ($p < 0,001$) у пацієнтів з ХОЗЛ за відсутності відмінностей серед порівнюваних груп. Таким чином, суттєве виснаження активності антикоагулянтної ланки системи згортання крові з найвиразнішим пригніченням антитромбінової активності за поєданого перебігу ГХ та ХОЗЛ при практично однаковому гальмуванні системи протеїну С відмічене у всіх досліджуваних групах.

Фібринолітична активність крові багато в чому визначається вмістом ПГ, який виявився зниженим у всіх групах пацієнтів: при ГХ – на 16,7% ($p < 0,01$), при ХОЗЛ – на 33,3% ($p < 0,001$), а при поєднанні ГХ з ХОЗЛ – на 27,8% ($p < 0,001$). Вказані зміни асоціювались із значним подовженням часу ХЗФ. Так, в групі пацієнтів ГХ цей показник був в 1,5 рази ($p < 0,001$) довший за контрольну групу, при ХОЗЛ – майже в 3 рази ($p < 0,001$), а при поєданому перебігу в найбільшій мірі – в 3,5 рази ($p < 0,001$). При міжгруповому порівнянні показників фібринолітичної системи виявлено, що рівень ПГ у пацієнтів з ГХ та супутнім ХОЗЛ був на 13,3% ($p < 0,001$) нижчий в співставленні до групи пацієнтів з ГХ, та на 8,3% вищий при порівнянні з показниками пацієнтів з ХОЗЛ ($p < 0,001$). Щодо часу ХЗФ, він виявився найдовшим в групі пацієнтів з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, а саме в 2,3 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з аналогічним показником при ГХ та в 1,2 рази ($p < 0,05$) при ХОЗЛ, що вказує на найбільше пригнічення контактної фази фібринолізу.

При аналізі показників функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднання спостерігалось значне збільшення ступеня спонтанної агрегації (в 2,8 рази, в 5,2 рази та в 4,5 рази відповідно, $p < 0,001$) в порівнянні до контролю в усіх трьох досліджуваних групах пацієнтів. Найбільш виражена спонтанна агрегація визначалась у пацієнтів з ХОЗЛ, що відрізнялась від групи ГХ на 52,8% ($p < 0,05$) та від ГХ з ХОЗЛ (3 група) на 23,5% ($p > 0,05$).

При аналізі індукованої агрегації досліджуваних груп хворих відмічено, що реакція тромбоцитів на АДФ індуктор була майже однаковою щодо контролю. При цьому не спостерігалось статистично значущих відмінностей показників ступеня агрегації між групами хворих, проте в усіх групах пацієнтів визначалось уповільнення агрегаційного процесу у відповідь на АДФ: на 18% ($p < 0,05$) у пацієнтів на ГХ, на 25% ($p < 0,05$) у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ та в більшій мірі, на 30% ($p < 0,05$), у пацієнтів з ХОЗЛ.

Виражені зміни тромбоцитарної агрегації спостерігались при стимуляції тромбоцитів АК, у відповідь на яку ступінь агрегації тромбоцитів виявився підвищеним у всіх досліджуваних групах (при ГХ – на 20,8% ($p < 0,05$), при ГХ та ХОЗЛ – в 1,6 рази ($p < 0,01$), при ХОЗЛ найбільшою мірою – в 1,95 рази ($p < 0,001$) відносно контролю та на 30,2% ($p < 0,05$) відносно ГХ. При цьому у хворих на ХОЗЛ відмічалось також статистично значуще прискорення агрегаційного процесу на

33,6% ($p < 0,001$). Реакція тромбоцитів на адреналін статистично значуще відрізнялась лише в групі хворих на ГХ, в яких ступінь агрегації був на 41% ($p < 0,05$), а швидкість на 48,7% ($p < 0,05$) більшими за контроль, що є відображенням ролі симпатичної нервової системи та хронічного запалення в патогенезі вказаних захворювань.

Оцінюючи вплив ступеня важкості ХОЗЛ на гемостазіологічну картину при аналізі стандартних показників коагуляційного потенціалу в групі пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ найбільші зміни було виявлено з боку ПТЧ, який у групі пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня був, відповідно, на 12,3% та 9% ($p < 0,05$) меншим за показники в групах пацієнтів з I та II ступенем ХОЗЛ та на 10% ($p > 0,05$) меншим за показники контролю. Це свідчило про активацію зовнішнього шляху згортання крові в цій групі пацієнтів, при практично незмінених даних ПТЧ при I та II ступені ХОЗЛ. Незалежно від ступеня важкості ХОЗЛ, АЧТЧ практично не відрізнявся між групами, проте у пацієнтів з ХОЗЛ I ступеня важкості був максимально наближеним до контролю. Натомість, у пацієнтів з II та III ступенем важкості він на 8% та 9% ($p < 0,001$), відповідно, виявився довшим за контроль.

Активацію згортання крові у пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня було підтверджено і при визначенні вмісту РФМК, який виявився на 33% вищим за показники при I ступені важкості ХОЗЛ ($p < 0,01$) та на 20 % при II ступені ($p > 0,05$). При порівнянні до контролю показник РФМК був збільшений в 5,3 рази при I ступені, в 5,8 рази при II ступені та в 7 разів при III ступені важкості ХОЗЛ ($p < 0,001$). Враховуючи, що РФМК є одним з маркерів активації заключної ланки тромбоутворення, можна констатувати, що у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ відбувається активація процесів гемокоагуляції, яка має залежність від ступеня ХОЗЛ. У той же час, вміст ФГ між підгрупами не відрізнявся, але був достовірно вищим за контрольні значення.

Порівняння результатів тестів з отрутами змій в пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ дозволило виявити, що подовження ЛБТ у загальній групі відбувалось за рахунок пацієнтів з I та II ступенем важкості ХОЗЛ, у той час як при III ступені відмічалось достовірне вкорочення цього показника, як при міжгруповому порівнянні (на 34,4% до I ступеня важкості ХОЗЛ, $p < 0,01$; і на 20,5% до II ступеня, $p < 0,001$), так і відносно контролю на 10,5% ($p < 0,001$), що може свідчити про активацію етапу протромбіназоутворення саме у цій підгрупі обстежуваних.

При дослідженні ЕХТ виявилось вкорочення цього показника в підгрупі пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня важкості на 26,3% ($p < 0,001$) відносно пацієнтів з I ступенем важкості ХОЗЛ та на 17,4% ($p < 0,01$) відносно хворих з II ступенем, а також на 30,9% ($p < 0,001$) відносно контрольних значень. Час АЦТ достовірно не відрізнявся між підгрупами пацієнтів та був вкороченим відносно контролю, що можна розглядати як прояв активації фібриноутворення у всіх пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, незалежно від ступеня важкості останнього.

Під час аналізу антикоагулянтної активності плазми пацієнтів з коморбідним перебігом в залежності від стадії ХОЗЛ не виявлено достовірних відмінностей показників між підгрупами. Порівняння з групою контролю показало зниження рівня АТ III на 30% ($p < 0,05$) в підгрупі з I ступенем важкості, на 31,7% ($p < 0,001$) при ХОЗЛ II ступеня та на 38,9% ($p < 0,001$) у пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня важкості (рис. 1).

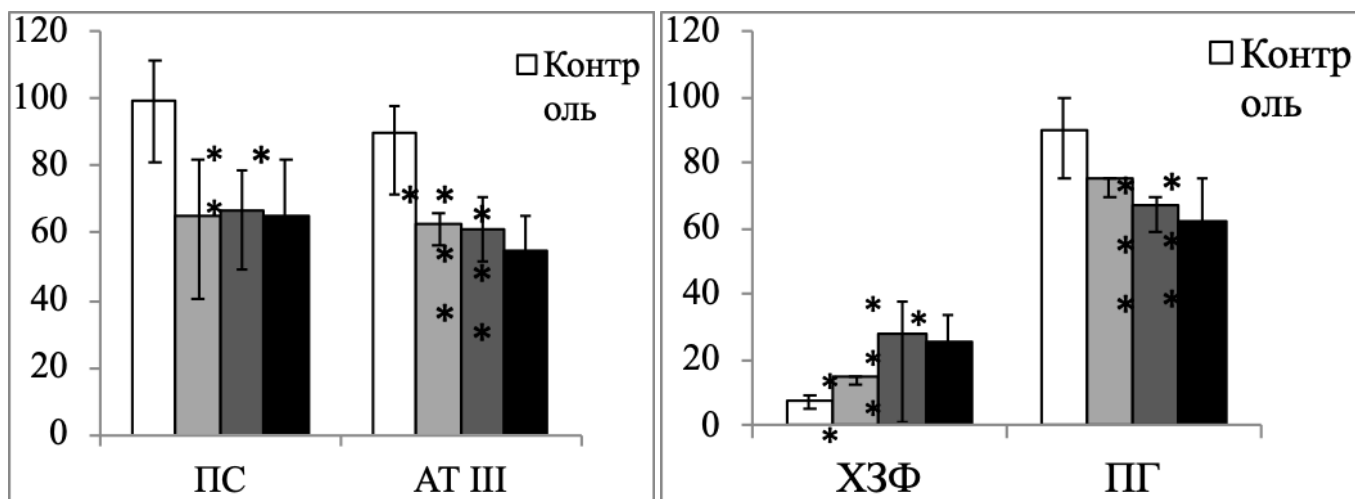


Рис. 1. Показники протизгортуючого потенціалу крові в групі хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ

Примітка. * – достовірність змін за критерієм Mann-Whitney (U Test) відносно контролю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Це дає підставу констатувати, що зниження антитромбінового потенціалу відбувалось у всіх пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ та мало тенденцію до виснаження із збільшенням ступеня важкості ХОЗЛ. Також було виявлено зниження рівня ПС на 33% ($p < 0,01$) в підгрупі пацієнтів з ХОЗЛ II ступеня важкості та на 35% ($p < 0,05$) при наявності III ступеня ХОЗЛ. Тобто, найбільш виражене пригнічення загального антикоагулянтного потенціалу спостерігалось при ГХ з ХОЗЛ II та III ступенів важкості.

При співставленні даних фібринолітичної активності в підгрупах пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ виявлено односпрямованість змін, а саме зниження рівня ПГ в третій підгрупі пацієнтів на 16,7% ($p < 0,01$) відносно першої та на 7,4% ($p < 0,01$) відносно другої підгрупи. Порівнюючи показники фібринолітичної ланки гемостазу з контролем, було відмічено, що при ХОЗЛ I ступеня важкості подовження часу ХЗФ в 1,9 рази ($p < 0,01$) відбувалось на фоні незмінного вмісту ПГ. У пацієнтів з ХОЗЛ II ступеня важкості гальмування фібринолізу виявилось більш суттєвим і супроводжувалось зниженням рівня ПГ на 25% ($p < 0,001$) та подовженням часу ХЗФ в 3,5 разів ($p < 0,001$) відносно контрольних значень. Подібна спрямованість змін спостерігалась і у пацієнтів з ХОЗЛ III ступеня важкості, при якому відбувалось зменшення ПГ на 30,6% ($p < 0,001$) та подовження часу ХЗФ в 3,3 рази ($p < 0,001$) відносно контролю. Таким чином, зміни фібринолітичної ланки гемостазу у хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ були подібними до антикоагулянтної активності крові із найбільшим пригніченням в підгрупах пацієнтів з II та III ступенем ХОЗЛ.

Аналізуючи стан тромбоцитарного гемостазу в підгрупах пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, було встановлено поступове зростання ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів із збільшенням важкості ХОЗЛ, при цьому у пацієнтів з III ступенем важкості підвищення функціональної активності виявилось на 31% ($p < 0,05$) більшим за значення пацієнтів з I ступенем. Слід зазначити, що вказані

зміни у всіх підгрупах пацієнтів спостерігались на фоні достовірного зростання ступеня спонтанної агрегації відносно контролю ($p < 0,001$) та супроводжувались прискоренням агрегаційного процесу.

Найбільших змін зазнавали показники активності тромбоцитів під впливом АК. Так, при розвитку у пацієнта ХОЗЛ III ступеня важкості показник ступеня АК-індукованої агрегації збільшувався в 2,3 та 1,9 рази ($p < 0,001$) в порівнянні з пацієнтами I та II ступеня ХОЗЛ, відповідно, а швидкості – в 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,05$).

Досліджуючи агрегацію тромбоцитів під дією інших індукторів було виявлено, що стимуляція АДФ призводила до підвищення активності тромбоцитів тільки у пацієнтів з III ступенем важкості ХОЗЛ, що було на 21,5% ($p < 0,05$) вище за показники в підгрупі пацієнтів з I ступенем, які, як і в підгрупі пацієнтів з II ступенем, майже не відрізнялись від контрольних значень. Подібні зміни торкались при стимуляції тромбоцитів адреналіном.

Таким чином, проведений аналіз агрегаційної здатності тромбоцитів у пацієнтів із ГХ та супутнім ХОЗЛ дозволив виявити, що при I ступені важкості ХОЗЛ основні зміни агрегаційного потенціалу стосувались лише ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, який виявився в 3,9 рази ($p < 0,001$) вищим відносно контрольних значень. Показники агрегації тромбоцитів, стимульованої іншими індукторами, а також показники швидкості агрегаційного процесу в цій підгрупі, суттєво не відрізнялись від групи контролю. У пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ II ступеня важкості збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів відносно контрольної групи сягало 5,3 рази ($p < 0,001$) і також не супроводжувалось достовірними змінами інших параметрів функціональної активності тромбоцитів.

Найбільш виражені зміни показників агрегаційної здатності тромбоцитів були виявлені у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ III ступеня. В даному випадку спостерігалось збільшення АДФ-індукованої в 1,3 рази ($p < 0,05$) та адреналін-індукованої агрегації в 1,6 рази ($p < 0,001$). Звертала на себе увагу АК-індукована агрегація тромбоцитів, ступінь якої виявився в 2,1 рази ($p < 0,001$) вище за контроль, що зайвий раз підкреслює роль АК в медіації процесів запалення. Залежно від важкості ХОЗЛ у хворих із ГХ II стадії виявлені тромбофілічні зміни є відображенням зростання КВР, що доводить необхідність в його рестратифікації.

Ось чому науково-обґрунтованим постав вибір антигіпертензивної терапії не лише з метою досягнення цільових рівнів АТ, але і для мінімізації тромботичного КВР у пацієнтів з ГХ при поєднанні з ХОЗЛ. Після проведеного стаціонарного лікування у всіх пацієнтів спостерігалось достовірне зниження ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, при чому як у пацієнтів, що лікувалися іАПФ (на 25%, $p < 0,05$), так і серед пацієнтів, що отримували лікування БКК (на 26%, $p < 0,01$). Вивчаючи АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, виявлені достовірні зміни у пацієнтів, що лікувалися БКК на 16,9% ($p < 0,05$). При аналізі АК-індукованої агрегації відмічено достовірне зниження ступеня на 25,6% ($p < 0,01$) і швидкості агрегації тромбоцитів ($p < 0,05$) в тих пацієнтів, що приймали іАПФ. Враховуючи роль АК в каскаді запальних реакцій, схожий вплив на агрегацію тромбоцитів, можна вважати сприятливим та таким, що може опосередковано вказувати на наявність протизапального додаткового ефекту іАПФ, з'ясованого в ряді раніше

проведених досліджень. Проте, при вивченні адреналін-індукованої агрегації достовірних змін після проведеного лікування не виявлено (рис. 2).

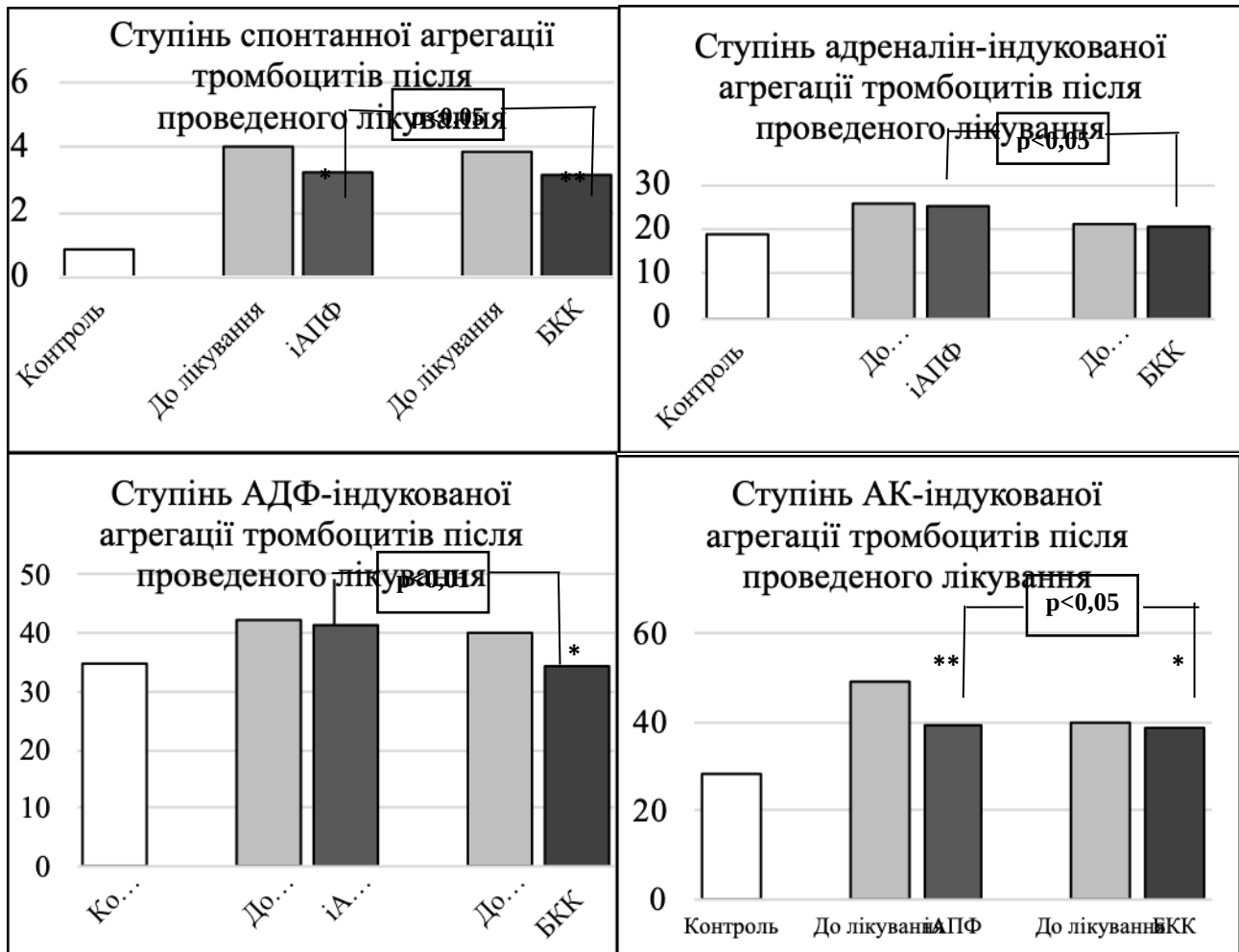


Рис. 2. Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу до та після лікування у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ.

Примітки:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – ступінь вірогідності різниць показників до та після лікування;

$p < 0,05$; $p < 0,01$ – ступінь вірогідності різниць показників у хворих на ХОЗЛ+ГХ після лікування іАПФ відносно БКК.

Покращення функції тромбоцитів можна пояснити АТ незалежними плейотропними ефектами як іАПФ, так і БКК. Отже, можна припустити, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ при застосуванні іАПФ та БКК слід очікувати позитивного ефекту на функцію тромбоцитів із зниженням спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

Подальше спостереження за хворими та дослідження плазмового гемостазу після проведеного лікування дозволило виявити тенденцію до подовження на 14 добу АЧТЧ, який відтворює внутрішній шлях згортання крові, у порівнянні з 1 добою в усіх підгрупах хворих: на 13% в підгрупі III-іАПФ та 11% в підгрупі III-БКК ($p > 0,05$).

Найбільші зміни в системі коагуляції після проведеного лікування торкалися кінцевих етапів утворення кров'яного згустку, а саме з боку показників ФГ та РФМК. При цьому в підгрупі пацієнтів, які лікувалися іАПФ, ці зміни були статистично значущими – вміст ФГ знизився на 9,5% ($p < 0,001$), а РФМК – на 32% ($p < 0,001$), хоча обидва показники, так і не досягли контрольних значень ($p < 0,001$). В підгрупі пацієнтів, які отримували антигіпертензивне лікування БКК, спостерігалась лише тенденція до нормалізації: вміст ФГ знизився на 6% ($p > 0,05$), а РФМК – на 14,3% ($p > 0,05$), які теж не наблизились до показників групи контролю ($p < 0,001$). Вміст РФМК залишався значно вищим за контроль, що свідчило про збереження схильності до тромбофілії за рахунок залишкової активності заключної ланки згортання крові (фібриноутворення). Зміни показників ПТЧ, ТЧ та МНВ на фоні лікування в обох підгрупах були статистично незначущі.

Під час аналізу динаміки показників згортання крові із застосуванням високоспецифічних тестів з отрутами змій, було знайдено, що найбільші зміни стосувались кінцевого етапу згортання крові в підгрупі пацієнтів, які отримували іАПФ, що підтверджувало результати стандартних методів коагуляційного дослідження. Час АЦТ подовжувався в 1,3 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з вихідним рівнем, але цього також виявилось недостатньо для досягнення значень контролю ($p < 0,001$). Зміни показників ЛБТ та ЕХТ мали тенденцію до нормалізації без достовірних відмінностей на фоні проведеного лікування. В підгрупі пацієнтів, що вживали БКК, була виявлена тенденція до нормалізації показників ЛБТ, ЕХТ та АЦТ, хоча ці зміни були статистично незначущі.

Достовірних змін зазнавали показники протизгортуючої активності крові. Так, в групі пацієнтів, яким проводили антигіпертензивне лікування іАПФ, найбільше відреагувала система фібринолізу, в той час як в підгрупі БКК – антикоагулянтна ланка гемостазу. При прийомі іАПФ після лікування рівень ПГ збільшився на 15% ($p < 0,001$), час ХЗФ вкоротився на 35% ($p < 0,001$), хоча не наблизився до контрольних значень ($p < 0,001$ та $p < 0,01$, відповідно). Крім того, відбулось збільшення активності ПС на 19,6 % ($p > 0,05$) та АТ III на 18% ($p > 0,05$), які також не досягли показників контролю ($p < 0,01$ та $p < 0,001$, відповідно). Позитивним слід вважати і факт підвищення антикоагулянтної активності після проведеного лікування БКК, а саме – вміст ПС зріс на 34% ($p < 0,05$) у порівнянні з первинними значеннями і досягнув значень показників контролю, а активність АТ III - на 15% ($p < 0,01$) при практично незмінних показниках фібринолітичної ланки крові.

Отже, за результатами досліджень позитивний вплив іАПФ та БКК на функцію тромбоцитів проявився зниженням ступеня їх спонтанної агрегації. Лікування іАПФ призводило до зниження АК-індукованої агрегації, а БКК – до нормалізації АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. При лікуванні пацієнтів із застосуванням іАПФ найбільших змін зазнала кінцева ланка системи згортання крові, а саме фібриноутворення із зниженням ФГ та РФМК, а також система фібринолізу – із підвищенням ПГ та зменшенням часу ХЗФ. В той час, як лікування пацієнтів БКК знайшло відображення в антикоагулянтній ланці із підвищенням активності ПС та АТ III. Таким чином, отримані результати дозволяють більш чітко зрозуміти особливості дії іАПФ та БКК на різні ланки гемокоагуляції, доповнюючи спектр їх плейотропних ефектів, тим самим мінімізуючи КВР.

ВИСНОВКИ

1. Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування та практичне розв'язання актуального наукового завдання в клініці внутрішніх хвороб – підвищення ефективності діагностики тромбофілічних змін при поєднаному перебігу ГХ та ХОЗЛ різного ступеня важкості на підставі визначення впливу ХОЗЛ на стан різних ланок плазмово-тромбоцитарного гемостазу та можливості їх корекції з використанням плейотропних ефектів інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів.

2. У групах хворих на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанні згортуюча активність крові підвищена переважно за рахунок заключних етапів формування фібринового згустку із збільшенням вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів на фоні помірної гіперфібриногенемії, при цьому приєднання ХОЗЛ до ГХ призводить до зростання рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів в 7 разів ($p < 0,001$) щодо групи контролю, а по відношенню до пацієнтів із ГХ – в 1,4 рази ($p < 0,05$), у той час як ізольований перебіг ГХ супроводжується прискоренням протромбінового часу на 10,5% ($p < 0,01$), що відображає активацію зовнішнього шляху згортання крові.

3. Пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу відмічається при поєднаному перебігу ГХ та ХОЗЛ із найвиразнішим гальмуванням Хагеман-залежного фібринолізу – у 2,3 рази відносно ГХ ($p < 0,001$) і в 1,2 щодо ХОЗЛ ($p < 0,05$) та асоціюється з найнижчим рівнем антитромбіну III при практично однаковому виснаженні активності системи протеїну С у всіх досліджуваних групах.

4. За результатами високоспецифічних тестів із отрутами змії активація згортуючого потенціалу плазми крові у хворих із ГХ та ХОЗЛ відбувається переважно у стадії тромбіно- та фібриноутворення (вкорочення часу ехітоксового тесту та анцистронового тесту на 24,6% та 34,8%, $p < 0,05$ та $p < 0,01$, відповідно) на фоні помірного гальмування протромбіназоутворення (подовження часу лебетоксового тесту на 15,6%, $p < 0,05$). Наявність кореляційних зв'язків лебетоксового тесту з активованим частковим тромбопластиновим часом ($r = 0,34$, $p = 0,00007$), ехітоксового тесту з антитромбіном III ($r = 0,35$, $p = 0,049$) та анцистронового тесту з Хагеман-залежним фібринолізом ($r = -0,28$, $p = 0,001$) значним чином підвищує діагностичні можливості виявлення тромбофілічних змін у всіх ланках плазмового гемостазу у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ.

5. У пацієнтів на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанні виявлені зміни функціональної активності тромбоцитів проявляються значним збільшенням ступеня спонтанної агрегації (в 2,8 рази, в 5,2 рази та в 4,5 рази відповідно, $p < 0,001$), підвищенням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ в 1,4 рази ($p < 0,05$) та збільшенням арахідон-індукованої агрегації при ХОЗЛ в 2 рази ($p < 0,001$), що є відображенням ролі симпатичної нервової системи та хронічного запалення в патогенезі вказаних захворювань.

6. Зміни в системі гемостазу у хворих із поєднанням ГХ та ХОЗЛ асоціюються зі ступенем важкості ХОЗЛ, при цьому найбільша залежність показників згортуючої активності спостерігається з боку протромбінового часу і розчинних фібрин-мономерних комплексів та підтверджується значним

вкороченням ехітоксового та лебетоксового тестів (відповідно в 1,5 та 1,4 рази, $p < 0,001$), особливо при важкому перебігу ХОЗЛ, що свідчить про активацію всіх етапів утворення згустку, і поєднується з прогресуючим пригніченням фібринолітичного та антикоагулянтного потенціалу крові зі збільшенням важкості ХОЗЛ.

7. Підвищена функціональна активність тромбоцитів у пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ за важкого перебігу ХОЗЛ зі збільшенням ступеня спонтанної агрегації, АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, зростанням арахідон-індукованої агрегації тромбоцитів у 2,3 та 1,9 рази ($p < 0,001$) щодо пацієнтів з I та II ст. важкості ХОЗЛ, відповідно, із суттєвим прискоренням агрегаційного процесу (в 1,4 рази, $p < 0,05$), що підкреслює важливість внеску запалення в патогенез тромбофілічних порушень при важкому перебігу ХОЗЛ.

8. Застосування іАПФ у пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ, пригнічуючи кінцеву ланку утворення згустку (зниження вмісту фібриногену на 10% та розчинних фібрин мономерних комплексів на 50%, $p < 0,001$), супроводжується активацією фібринолітичного потенціалу крові (підвищення вмісту плазміногену на 15% та прискорення Хагеман-залежного фібринолізу на 60%, $p < 0,001$). Прийом БКК призводить до активації антикоагулянтного потенціалу (протеїн С зростає на 34% ($p < 0,01$) та антитромбінова активність на 15% ($p < 0,05$)).

9. У лікуванні пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ іАПФ та БКК, позитивно впливаючи на тромбоцитарну ланку гемостазу, практично однаково пригнічують спонтанну агрегацію (на 25% ($p < 0,01$) та 26% ($p < 0,05$) відповідно) та вибірково – індуковану агрегацію тромбоцитів: прийом іАПФ знижує арахідон-індуковану агрегацію тромбоцитів на 25,6% ($p < 0,01$), застосування блокаторів кальцієвих каналів пригнічує АДФ-агрегацію тромбоцитів на 16,9% ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи те, що при поєднаному перебігу ГХ з ХОЗЛ основні зміни системи гемостазу відбуваються у заключних етапах утворення згустку, а також в антикоагулянтній та фібринолітичній ланці гемостазу, рекомендовано в перелік обстежень включати визначення показників ФГ, РФМК, АТ III, ПС, ПГ та ХЗФ.

2. Зважаючи на швидкість виконання, легку відтворюваність та інформативність ЕХТ, ЛБТ та АЦТ, при проведенні комплексного обстеження системи гемокоагуляції та за неможливості виконання всього переліку показників гемостазу у пацієнтів з поєднанням ГХ і ХОЗЛ, рекомендовано виконувати тести з отрутами змій, які досить точно відображають стан згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

3. При вивченні стану тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з хронічним запаленням через можливість сенсibiliзації тромбоцитів продуктами метаболізму арахідонової кислоти, до переліку індукторів агрегації тромбоцитів рекомендовано включати АК, зокрема в групі хворих на ХОЗЛ. При визначенні відповідних параметрів у пацієнтів з ГХ в якості індуктора додатково потрібно застосовувати адреналін.

4. У пацієнтів на ГХ з супутнім ХОЗЛ при включенні антигіпертензивного препарату до схем комплексного лікування рекомендовано врахувати характер змін у системі згортання крові: за наявності переважної активації згортуючої ланки коагуляції та пригніченні процесів фібринолізу позитивний вплив можна очікувати від призначення іАПФ, в свою чергу при підвищенні функціональної активності тромбоцитів та зниженні антикоагулянтного потенціалу – від лікування БКК.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Самойлова С.О. Особливості змін згортувальної ланки системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ / С.О. Самойлова // Вісник морської медицини. – 2016. – №1 (70). – С.43-49.
2. Самойлова С.О. Визначення активності факторів зсідання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ХОЗЛ за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій // С.О. Самойлова, О.М. Пленова // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – №6. С. 4-9 (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичний аналіз, підготовка статті до друку*).
3. Самойлова С.О. Стан коагулянтної активності крові та тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні із ХОЗЛ / С.О. Самойлова // Вісник морської медицини. – 2016. – №2 (71). – С.115-125.
4. Самойлова С.О. Стан протизгортувальної системи крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ / С.О. Самойлова // Вісник морської медицини. – 2015. – №4 (69). – С.59-66
5. Samoilo S. Peculiarities of platelet hemostasis changes in COPD - hypertensive disease mixed patients / S. Samoilo // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – №4. – P. – 39-44.
6. Самойлова С.О. Зміни показників тромбоцитарного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби з ХОЗЛ в динаміці госпітального періоду лікування / С.О. Самойлова // Український науково-медичний молодіжний Журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 43-48.
7. Самойлова С.О. Стан протизгортувального потенціалу крові у хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби з ХОЗЛ / С.О. Самойлова // Ліки України плюс. – 2016. – № 3 (28). – С. 41–45.
8. Самойлова С.О. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на процеси згортання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / С.О. Самойлова // Сімейна медицина. – 2016. – №4 (66). – С. 146-149.
9. Самойлова С.О. Аналіз змін системи згортання крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень різного ступеня важкості / С. О. Самойлова, О. М. Пленова, Л. В. Шкала // ScienceRise: Medical Science. – 2017. – №4 (12). – С. 41-46 (*Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичний аналіз, підготовка статті до друку*).

- 10.Самойлова С.О. Стан антикоагулянтної та фібринолітичної системи крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ / С.О. Самойлова, О.М.Пленова // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Додаток 1 (Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України 18–20 вересня 2015 р.). – С 46 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку)*.
11. Самойлова С.О. Функциональная активность тромбоцитов у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ / С.О. Самойлова // IX Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы науки XXI века». – 2016. – С. 80-86.
12. Самойлова С. О. Зміни показників тромбоцитарного гемостазу у хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та ХОЗЛ в динаміці лікування / С.О. Самойлова, О.М. Пленова // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3 (Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України 21–23 вересня 2016 р.). – С. 61 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, збір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовлено тези до друку)*.
13. Сквознікова С.О. Стан антикоагулянтної та фібринолітичної системи крові у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ХОЗЛ / С.О. Сквознікова // Матеріали II Національного Конгресу лікарів внутрішньої медицини «Міждисциплінарний підхід до впровадження сучасних рекомендацій з діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів у клінічну практику». – 2008. – С. 182-191.

АНОТАЦІЯ

Самойлова С.О. Оптимізація діагностики та корекція порушень плазмово-тромбоцитарного гемостазу при гіпертонічній хворобі в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «внутрішні хвороби» – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Робота присвячена підвищенню ефективності діагностики тромбофілічних змін при поєднаному перебігу ГХ та ХОЗЛ на основі визначення впливу ХОЗЛ на стан різних ланок системи згортання крові та можливість їх корекції з використанням плейотропних ефектів іАПФ та БКК. Отримані дані підтвердили підвищення активності заключних етапів гемокоагуляції у хворих з поєднанням ГХ та ХОЗЛ, що асоціюється із ступенем важкості бронхообструкції, на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу з найбільшим гальмуванням фібринолізу. Встановлено підвищення функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів із поєднаним перебігом ГХ та ХОЗЛ, особливо за важкого перебігу ХОЗЛ, що проявляється збільшенням ступеня спонтанної агрегації, АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, зростанням арахідон-індукованої агрегації тромбоцитів із суттєвим прискоренням агрегаційного процесу. Встановлені особливості впливу іАПФ та БКК на показники

тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів з ГХ та супутнім ХОЗЛ дозволяють диференційовано підходити до призначення цих груп антигіпертензивних препаратів з урахуванням характеру змін у системі коагуляції: за наявності переважної активації згортуючої ланки та пригніченні процесів фібринолізу позитивний вплив слід очікувати від призначення іАПФ, в свою чергу при підвищенні функціональної активності тромбоцитів та зниженні антикоагулянтного потенціалу – від лікування БКК.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, агрегація, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатори кальцієвих каналів.

АННОТАЦИЯ

Самойлова С.О. Оптимизация диагностики и коррекция нарушений плазменно-тромбоцитарного гемостаза при гипертонической болезни в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – «внутренние болезни» – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

Работа посвящена повышению эффективности диагностики тромбофилических изменений при коморбидном течении ГБ и ХОБЛ на основе определения влияния ХОБЛ на состояние различных звеньев системы свертывания крови и возможность их коррекции ИАПФ и БКК. С целью определения состояния плазменно-тромбоцитарного гемостаза у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ было обследовано 150 человек: 30 пациентов с ГБ 2 стадии (I группа), 36 больных ХОБЛ без ГБ (II группа), 69 больных ГБ с сопутствующим ХОБЛ (III группа) и 15 практически здоровых (контроль). Больные с сочетанным течением ГБ и ХОБЛ были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ХОБЛ: III А – 11 пациентов с ГБ и ХОБЛ I степени тяжести, III Б – 28 пациентов с ГБ и ХОБЛ II степени тяжести и III В – 25 пациентов с ГБ и ХОБЛ III степени тяжести. В процессе лечения пациенты III группы были дополнительно распределены на 2 подгруппы: III-иАПФ лечились лизиноприлом 10 мг 1 раз в сутки, III-БКК – амлодипином 5 мг 1 раз в сутки. Первичное обследование проводили при поступлении, результаты лечения оценивали после двухнедельного курса терапии.

Было показано, что сочетание ГБ и ХОБЛ характеризуется значительным увеличением интенсивности заключительных этапов формирования фибринового сгустка, в то время как при изолированном течении ГБ в наибольшей степени была выражена активация свертывания крови по внешнему пути. Установлены особенности изменений антикоагулянтной и фибринолитической системы гемостаза с наибольшим торможением фибринолиза при совместном течении ГБ с ХОБЛ. Установлено, что выраженность изменений системы гемостаза при сочетанном течении ассоциируется со степенью тяжести ХОБЛ, в наибольшей степени проявляется со стороны показателей свертывающей активности – протромбинового времени и растворимых фибрин-мономерных комплексов, и сочетается с прогрессирующим угнетением фибринолитической активности крови с увеличением

тяжести ХОБЛ на фоне стабильно пониженных значений антикоагулянтного потенциала. Впервые для характеристики свертывающего потенциала плазмы крови у больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ применены высокоспецифичные тесты с ядами змей и доказана возможность их применения для характеристики не только свертывающей, но и антикоагулянтной и фибринолитической системы гемостаза. Показано, что сочетание ГБ с ХОБЛ приводит к значительному увеличению степени спонтанной агрегации и дифференцированной реакции на другие индукторы с характерным повышением адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ГБ и значительным увеличением арахидон-индуцированной агрегации при ХОБЛ. Установлено, что повышение функциональной активности тромбоцитов в группе с сочетанным течением ГБ и ХОБЛ происходит в основном у пациентов с ХОБЛ III степени тяжести.

Установлены особенности влияния иАПФ и БКК на различные этапы свертывания крови. Доказано, что включение в комплексное лечение иАПФ приводит к угнетению преимущественно конечного звена образования фибринового сгустка и сопровождается активацией фибринолитического потенциала крови. Применение БКК ассоциируется с увеличением антикоагулянтного потенциала. Установлено, что лечение иАПФ и БКК имеет положительное влияние на тромбоцитарное звено гемостаза с практически одинаковым угнетением спонтанной агрегации и снижением арахидон-индуцированной агрегации тромбоцитов в случае назначения иАПФ и АДФ-агрегации при применении БКК, дополняющие спектр плеiotропных эффектов препаратов указанных групп.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, гемостаз, агрегация, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов.

ABSTRACT

Samoilova S.O. Optimization of diagnostics and correction of plasma-platelet hemostasis disorders during hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. – The Manuscript.

Dissertation on achievement of scientific degree of Candidate of Medical Science in speciality 14.01.02 – "Internal Medicine" – Kharkiv national medical university, The Ministry of the Public Health of Ukraine, Kharkiv 2018.

This thesis is aimed to increasing the diagnostic effectiveness of thrombophilic changes that occur during combination of hypertension with COPD. It is based on determining the effect of COPD on the states of various parts of blood coagulation system and the possibility of correction of these changes by pleiotropic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers. Obtained data was confirmed increase activity of the final stages of hemocoagulation for patients with a combination of hypertension and COPD, which is linked with the bronchial obstruction severity, in combination with suppression of the anticoagulant and fibrinolytic activity with the highest levels of fibrinolysis inhibition. It was found that functional activity of platelets for patients with combined of hypertension and COPD is increased, especially for cases of severe COPD, manifested by an increase of spontaneous aggregation degree, ADP- and adrenaline- induced platelet aggregation, increased arachidon acid-induced platelet

aggregation with significant acceleration of the aggregation process. Influence of ACEi and CCB on the platelet and plasma hemostasis in patients with hypertension and COPD was studied. That help to use these groups of antihypertensive drugs taking into account the nature of changes in the plasma-platelet hemostasis: in the presence of superior activation of the coagulation and suppression of fibrinolysis, positive effects should be expect from the appointment of ACEi, in turn, with increased platelet activity and reduction of anticoagulant potential - from using CCB.

Key words: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, aggregation, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АДФ – аденозиндифосфат
АК – арахідонова кислота
АТ – артеріальний тиск
АТ III – антитромбін III
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
АЦТ – анцистроновий тест
БКК – блокатори кальцієвих каналів
ГХ – гіпертонічна хвороба
ЕХТ – ехітоксовий тест
ЄТК – Європейське товариство кардіологів
ІАПФ – інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту
ІХС – ішемічна хвороба серця
КВР – кардіо-васкулярний ризик
ЛБТ – лебетоксовий тест
МНВ – міжнародне нормалізаційне (нормалізоване) відношення
ПГ – плазміноген
ПС – протеїн С
ПТЧ – протромбіновий час
РФМК – розчинні фібрин мономерні комплекси
ТЧ – тромбіновий час
ФГ – фібриноген
ХЗФ – Хагеман-залежний фібриноліз (ХІа-залежний фібриноліз)
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим.
Зам. № 565-18. Підписано до друку 12.11.18 р. Папір офсетний.
Надруковано з макету замовника у СПД ФО Бровін О.В.
61022, м. Харків, вул. Трінклера, 2. корп. 1, к. 19.
(057) 758-01-08, (066)822-71-30
Свідоцтво про внесення суб'єкта до Державного реєстру
видавців та виготовників видавничої продукції
серія ДК № 3587 від 23.09.09 р.