

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1+616.12-005.4]:616.15

# ЗМІНИ АКТИВНОСТІ РІЗНИХ ЛАНОК ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Пастушина А.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

*Мета* – оцінити зміни прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію та у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільних форм ішемічної хвороби серця.

*Матеріали і методи.* Були обстежені 113 пацієнтів, з яких 38 хворих із діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії (2 група) та 61 хворий на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця (3 група). Групу контролю склали 14 пацієнтів без гіпертонічної та ішемічної хвороби серця, співставних по віку та статі з групою 2 та 3. Пацієнтам оцінювали показники системи гемостазу: тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий індекс, розчинні фібрин-мономерні комплекси, фібриноген, протейн С, антитромбін III, час XII-а залежного фібринолізу.

*Результати.* У хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК достовірно вищий за групу контролю. Вміст РФМК у групі хворих на ГХ перевищував нормативні значення в 2,4 рази, а в групі хворих з супутньою ІХС в 3,01 рази. Вміст фібриногену у 3 групі був на 11% вище. Спостерігалось зниження ПТІ у хворих 2 групи на 4,8% порівняно з групою контролю, у хворих 3 групи на 6,5% без достовірної різниці між групами. Відбувалось зменшення активності АТ III в 1,25 разів та в 1,19 разів в групах відповідно. Час XII-а залежного фібринолізу у хворих на ГХ був в 2,13 рази довшим за нормативні значення, а при поєднанні ГХ та ІХС в 3,54 рази довшим за норму.

*Висновки.* Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Найбільший внесок в формування тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** гіпертензія, ішемічна хвороба серця, гемостаз, тромбофілія, коагулянти, антикоагулянти, фібриноліз

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертонія є найбільш поширеними хронічними незапальними хворобами. За даними ВООЗ, Україна займає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем загальної смертності, смертності від захворювань системи кровообігу і мозкових інсультів та одне з останніх місць за тривалістю життя.

В Україні артеріальна гіпертензія посідає перше місце в структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу. У структурі смертності українців 61,2% належить саме серцево-судинним захворюванням (11,13). За результатами проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска НАМН України» 20-річного проспективного дослідження наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок (1).

Чимало досліджень присвячено вивченню особливостей гемостазу при артеріальній гіпертензії. Однією з причин виникнення ускладнень при артеріальній гіпертензії є

зміни в системі гомеостазу, що розвиваються в даній категорії хворих. Порушення функції системи гомеостазу можуть бути як самостійним захворюванням, так і ланцюгом патогенезу за етіологією і клінічними проявами захворювань, мати вплив на перебіг і наслідок хвороби.

Діагностика ранніх порушень систем гемостазу за допомогою доступних та інформативних методів дає змогу стратифікувати сумарний серцево-судинний ризик пацієнтів з артеріальною гіпертензією I та II ступеню без явних серцево-судинних захворювань та запобігти розвитку ускладнень. (5,6,8,9)

У пацієнтів з ускладненим перебігом гіпертонічної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця відбувається активація системи гемостазу і тромбозу, зміни в коагуляційній ланці гемостазу, які проявляються гіперкоагуляційним станом, гіперфібриногенемією, активацією внутрішньосудинного згортання з послідовним фібринолізом, значним підвищенням рівня фактору Віллебранда – маркера пошкодження ендотелію, D-диме-

ру, збільшенням спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, зменшенням часу агрегації. Характерними особливостями змін плазматичного гемостазу є підвищення рівня фібриногену плазми, зниження активності фібрин стабілізуючого фактору та зниженні активності протеїну С (3,4,7,10,12).

Не зважаючи на досить багаточисельні дослідження, в яких були включені пацієнти з АГ та ІХС, комплексне виявлення характерних змін системи гемостазу, а саме - прокоагулянтної, коагулянтної та фібринолітичної ланки в літературних джерелах практично немає. Отже, вивчення плазматичного гемостазу у хворих на АГ та ІХС дозволило б оцінювати тромbogenний стан у даної категорії пацієнтів.

#### Мета дослідження

Оцінити зміни прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію та у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та стабільних форм ішемічної хвороби серця.

#### Матеріали і методи

В ході проведеного дослідження нами були обстежені 113 пацієнтів, з яких 38 хворих із діагнозом гіпертонічна хвороба II стадії (ГХ) (2 група) та 61 хворий на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС) (3 група). Групу контролю склали 14 пацієнтів без гіпертонічної та ішемічної хвороби серця, співставних по віку та статі з групою 2 та 3. Пацієнти знаходились на лікуванні в кардіологічному відділенні Державного закладу «Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця»» м. Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Критерії, за наявності яких пацієнтів не залучали до дослідження:

хронічна та гостра ниркова недостатність, інсулінозалежний цукровий діабет, ознаки тяжкої серцевої недостатності ІІБ-ІІІ стадії за класифікацією М.Д. Стражеска - В.Х.Василенка, фракція викиду лівого шлуночка <45%, природжені та набуті вади серця, легенева гіпертензія, кардіоміопатії, міокардит, перикардит, перенесений ішемічний та геморагічний інсульт, тяжкі захворювання печінки з порушенням функції.

Пацієнти обох груп були співставні по віку, статі та наявністю супутніх захворювань.

На момент залучення до дослідження усім пацієнтам оцінювали показники системи гемостазу за допомогою стандартизованих лабораторних тестів: прокоагулянтна ланка - тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фібриноген, антикоагулянтна ланка - протеїн С та анти-тромбін III, фібринолітична активність - час XII-а залежного фібринолізу. Дані показники визначались на коагулометрі Amelung KC 1A micro (Heinrich Amelung GmbH, Німеччина) з використанням стандартних реактивів. Дослідження виконувались в бідній на тромбоцити плазмі, отриманій шляхом центрифугування крові зі швидкістю 3000 об./хв (1500 g) протягом 20 хвилин. Згодом по кожному показнику був розрахований індекс тромбофілії по О.Й.Грицкоку (2).

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Ст'юдента. Достовірними вважались відмінності при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп (M±m)

Показник (референтні значення)	група 1 (контролю) (n=14)	група 2 (n=38)	група 3 (n=61)	p 2-3
ТЧ, с (9-12 с)	10,7±0,21	11,3±0,37	11,89±0,49	0,459
АЧТЧ, с (24-34 с)	29,98±0,87	32,27±2,24	33,60±1,53	0,612
РФМК, ·10 <sup>-2</sup> г/л (3-4·10 <sup>-2</sup> г/л)	4,14±0,16	10,54±1,11***	12,47±1,00***	0,213
ПТІ, % (90-105%)	98,57±1,61	94,09±1,12 *	92,53±1,27 *	0,316
Фібриноген, г/л (2-4 г/л)	2,90±0,17	2,98±0,08	3,31±0,1	0,027
Протеїн С, НВ (1±0,3)	1,01±0,05	0,97±0,10	0,86±0,06 *	0,297
Антитромбін III, % (80-120%)	96,79±4,05	77,67±5,04 *	81,54±3,42 *	0,514
Час XII-а залежного фібринолізу, хв (5-12 хв)	8,64±0,65	18,42±2,02 * * *	30,56±4,19 * * *	0,034

Примітка: різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  (за критерієм Ст'юдента), €  $p < 0,05$ , € €  $p < 0,01$ , € € €  $p < 0,001$  (за критерієм Манна-Уїтні).

### Результати дослідження

Для найбільш інформативного порівняння активності гемокоагуляції, досліджувані показники було розподілено відповідно до трьох ланок системи гемостазу. Так, оцінку коагуляційної активності проводили за тромбіновим часом (ТЧ), активованим частковим тромбoplastиновим часом (АЧТЧ), протромбіновим індексом (ПТІ), вмістом розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та фібриногену. Дані показники відображають послідовність різних етапів згортання крові, а саме: ПТІ – активність зовнішнього шляху згортання, АЧТЧ – інтегральний показник коагуляційного каскаду, ТЧ, РФМК та фібриноген – активність заключного етапу згортання (фібриноутворення).

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено у таблиці 1.

Про активність антикоагулянтної ланки робили висновки за вмістом антитромбіну III (АТ III) та протеїну С. Фібринолітичну ланку оцінювали за часом XII-а залежного фібринолізу.

Проведені дослідження дозволили виявити, що у хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК достовірно вищий за групу контролю, що свідчило про активацію фібриноутворення. При цьому вміст РФМК у групі хворих на ГХ перевищував нормативні значення в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ), а в групі хворих з супутньою ІХС в 3,01 рази ( $p < 0,001$ ). Натомість статистично значущої різниці між двома порівнюваними групами по цьому показнику не спостерігалось ( $p = 0,213$ ), не зважаючи на те, що вміст фібриногену у 3 групі був на 11% вище ( $p < 0,05$ ). Таким чином, активність фібриноутворення у пацієнтів обох досліджуваних груп є високою та не залежить від вмісту фібриногену.

На противагу описаним результатам, активність зовнішнього шляху згортання крові у пацієнтів обох досліджуваних груп виявилася достовірно нижчою за норму, про що свідчило зниження ПТІ у хворих 2 групи на 4,8% порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), у хворих 3 групи на 6,5% ( $p < 0,05$ ) без достовірної різниці між групами ( $p = 0,316$ ). Певною мірою дані зміни можуть свідчити про спробу компенсувати підвищену активність заключних ланок гемостазу.

Небезпечно, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. Про це свідчило зменшення активності АТ III в 1,25 разів ( $p < 0,05$ ) та в 1,19 разів ( $p < 0,05$ ) в групах, відповідно. Виснаження антикоагулянтного потенціалу спостерігалось також і в системі протеїну С. Проте, дані зміни визначались лише в групі поєднаного перебігу ГХ та ІХС ( $p < 0,05$ ). Таким чином, можна зробити висновок, що антикоагулянтна ланка гемостазу зазнає найбільших змін саме при поєднанні ГХ та ІХС.

Слід зазначити, що негативна тенденція у змінах протизгортуючого потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час XII-а залежного фібринолізу у хворих на ГХ був в 2,13 рази довшим за нормативні значення ( $p < 0,001$ ), а при поєднанні ГХ та ІХС в 3,54 рази довшим за норму ( $p < 0,001$ ).

Оскільки зміни показників системи згортання крові мали різну спрямованість, для полегшення інтерпретації змін активності гемокоагуляції нами були обраховані індекси тромбофілії для всіх показників (рис.1, рис.2), а також інтегральні індекси тромбофілії (рис.3).

При аналізі індексу тромбофілії згортуючої ланки гемостазу було виявлено, що лише індекс тромбофілії РФМК значно перевищує норму. Індекси тромбофілії інших показників згортання коливаються біля одиниці, незначно відхиляючись в бік збільшення або зменшення (рис.1).

Індекси тромбофілії показників антикоагулянтної ланки також мало відрізнялись від одиниці (рис.2). Натомість вказаний індекс тромбофілії XII-а залежного фібринолізу свідчить про виражену протромботичну схильність.

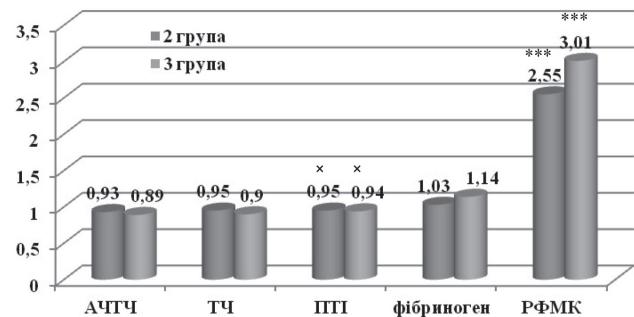


Рис.1. Індекс тромбофілії показників згортуючої ланки гемостазу в досліджуваних групах

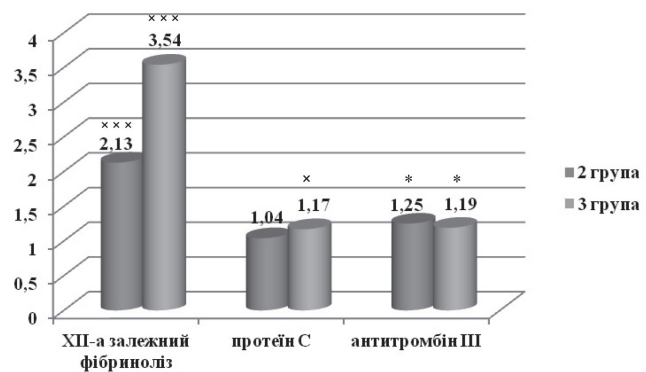


Рис.2. Індекс тромбофілії показників протизгортуючої ланки гемостазу в досліджуваних групах

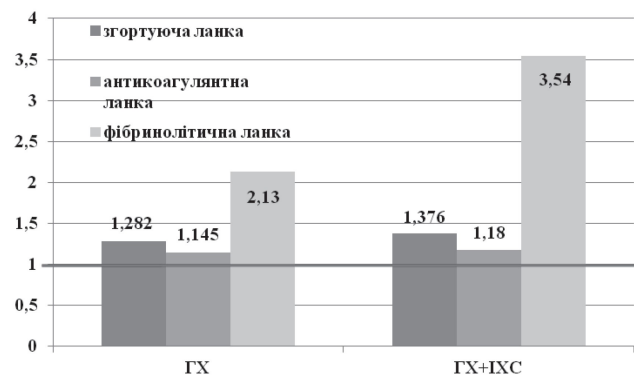


Рис.3. Інтегральні індекси тромбофілії показників згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланки гемостазу в досліджуваних групах

Загалом, при обчисленні інтегральних індексів тромбофілії з'ясувалось, що як у хворих на ГХ, так і на її поєднання з ІХС найбільш тромбофілічних змін зазнає фібринолітична ланка (рис.3). В групі хворих із поєднаною патологією більш суттєво на бік гіперкоагуляції змінюється згортуюча активність, що дозволяє констатувати, що загальний індекс тромбофілії у групі хворих з ГХ та ІХС вище, ніж у хворих з ГХ.

#### Висновки.

1. Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та її поєднанням з ішемічною хворобою серця характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

2. Активація згортуючого потенціалу крові, як у хворих на гіпертонічну хворобу, так і її поєднання з ішемічною хворобою серця відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення.

3. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби з ішемічною хворобою серця.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.*

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія (адаптована клінічна настанова МОЗ України). – К., 2012. – 129 с.
2. Грицюк О.Й. Практична гемостазіологія / О.Й.Грицюк, К.М.Амосова, І.О.Грицюк // К.: Здоров'я, 1994. – С. 122-125
3. Дзись, С. І. Взаємоз'язки між артеріальною гіпертензією та розладами обміну, гемостазу, системним запаленням у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом / С.І. Дзись, О.Я. Томашевська // Галицький лікарський вісник. - 2010. - Том17, №3. - С. 41-43.
4. Изменения коагуляционного гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей / В.В. Долгих, М.В. Гомелля, Е.С. Филиппов, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун // Российский педиатрический журнал. - 2011. - №4. - С. 30-32.
5. Кузьміна, Н. В. Структурні перебудови судинної стінки та функціональний стан судинного ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю / Н.В. Кузьміна // Архив клинической и экспериментальной медицины. - 2009. - Том18, №1. - С. 41-45.
6. Масловський, В. Ю. Функціональний стан ендотелію судин при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця і наявності артеріальної гіпертензії / В.Ю. Масловський // Львівський медичний часопис. - 2007. - Том13, №1/2. - С. 29-31.
7. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике/ Т. Н. Платонова, О.В. Горничкая, Т.М. Чернышенко, Д.С. Королева, В.И. Грищук, В.А. Чернышенко, Э.В. Луговской //Лабораторна діагностика. - 2013. - №3. - С. 3-8
8. Особливості структурно-функціонального стану артеріальних судин у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ішемічною хворобою серця / О.С. Чабанна, В.В. Медведєв, О.О. Свинтозельський, Ю.О. Перехрест // Клінічна фармація. - 2006. - Т. 10, №1. - С. 17-19.
9. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием/ В.К. Федюлов, Г.Н. Соболева, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, М.И. Трипотень, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011.-Том10, №1. - С. 73-77
10. Федотова, Л. А. Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии / Л.А. Федотова // Кровообіг та гемостаз. - 2014. - №1/2. - С. 110-114.
11. Філіпюк, А. Л. Прогностичне значення показників ліпідів та гемостазу в перебігу хронічної ішемічної хвороби серця / А. Л. Філіпюк, Є. І. Дзись, О. Я. Томашевська // Практична медицина. - 2009. - Том 15, №1. - С. 59-66
12. Шабалин, А. В. Показатели сосудисто-клеточного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза при артериальной гипертензии у пациентов разного возраста/ А.В. Шабалин, Т.Н. Сентякова, Е.Н. Ходыкина // Успехи геронтологии. - 2008. - Том21, №1. - С. 116-121.
13. Guedelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al.// European Heart Journal. - 2007. – Vol. 28. - P. 1462-1536.

## ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Пастушина А.И.*

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Цель - оценить изменения прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией и у пациентов с сочетанным течением гипертонической болезни и стабильных форм ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. Были обследованы 113 пациентов, из которых 38 больных с диагнозом гипертоническая болезнь II стадии (2 группа) и 61 больной гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца (3 группа). Группу контроля составили 14 пациентов без гипертонической и ишемической болезни сердца, сопоставимых по возрасту и полу с группой 2 и 3. Пациентам оценивали показатели системы гемостаза: тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген, протеин С, антитромбин III, время XII-а зависимого фибринолиза.

Результаты. У больных обеих исследуемых групп содержание РФМК достоверно выше группы контроля. Содержание РФМК в группе больных ГБ превышал нормативные значения в 2,4 раза, а в группе больных с сопутствующей ИБС в 3,01 раза. Содержание фибриногена в 3 группе был на 11% выше. Наблюдалось снижение ПТИ у больных 2 группы на 4,8% по сравнению с группой контроля, у больных 3 группы на 6,5% без достоверной разницы между группами. Происходило уменьшение активности АТ III в 1,25 раз и в 1,19 раз в группах соответственно. Время XII-а зависимого фибринолиза у больных ГБ был в 2,13 раза длиннее нормативные значения, а при сочетании ГБ и ИБС в 3,54 раза длиннее нормы.

Выводы. Для пациентов с гипертонической болезнью и ее сочетанием с ишемической болезнью сердца характерно повышение свертывающей активности крови на фоне угнетения антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза. Наибольший вклад в формирование тромбофилических изменений у больных обеих исследуемых групп принадлежит угнетению фибринолиза, которое более выражено при сочетании гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гемостаз, тромбофилия, коагулянты, антикоагулянты, фибринолиз

## CHANGES IN ACTIVITY OF DIFFERENT LINKS OF PLASMA HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE

*A.I. Pastushyna*

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

Purpose - to evaluate changes of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic links of the system of hemostasis in patients with hypertension and stable coronary artery disease.

Materials and methods. We have examined 113 patients, of whom 38 patients with the diagnosis essential hypertension stage II (group 2) and 61 patients with essential hypertension stage II in combination with coronary heart disease (group 3). The control group consisted of 14 patients without hypertension and coronary heart disease, matched by age and sex with a group of 2 or 3. Patients were evaluated hemostatic parameters: thrombin time, activated partial thromboplastin time, prothrombin index, soluble fibrin monomer complex, fibrinogen, protein C, antithrombin III of, time of XII-dependent fibrinolysis.

Results. Patients on both study groups SFMC content significantly higher than the control group. The content of SFMC in the group of hypertensive patients exceeded the standard values of 2.4 times, and in patients with concomitant coronary heart disease of 3.01 times. The fibrinogen content in group 3 was 11% higher. There was a reduction of IPT in patients of group 2 at 4.8% compared with the control group, patients in the 3 group of 6.5% with no significant difference between groups. There was a decrease of AT III activity of 1.25 times and 1.19 times respectively in groups. Time of XII-dependent fibrinolysis in hypertensive patients was 2.13 times longer than the standard values, and the combination of hypertension and CAD in 3.54 times as long as normal.

Conclusions. For patients with hypertension and its combination with ischemic heart disease is characteristic increased blood clotting activity in the background suppression of the anticoagulant and fibrinolytic components of hemostasis. The largest contribution to the formation of thrombophilic changes in patients from both study groups belongs inhibition of fibrinolysis, which is more pronounced when combined hypertension and coronary heart disease.

**Keywords:** hypertension, coronary heart disease, hemostasis, thrombophilia, coagulants, anticoagulants, fibrinolysis.