

Л.П.Сидорчук

СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В. Білецький)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено зміни коагуляційного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено скорочення періоду тромбіно- і фібриногенезу, зростання згортувальної здатності крові, агрегаційної активності та адгезивних властивостей тромбоцитів, котрі тісно

корелювали з тяжкістю захворювання та появою ускладнень ($+0,45 < r < +0,70$).

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, коагуляційний гемостаз.

Вступ. Порушення в системі гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) розглядають як суттєвий чинник ризику тромбоеморагічних ускладнень. За даними Об'єднаного Національного комітету США із запобігання, виявлення, оцінки та лікування високого артеріального тиску (АТ) (The JNC7 Report, 2003), в осіб віком від 40 до 70 років приріст систолічного АТ на кожних 20 мм рт.ст. чи діастолічного АТ на 10 мм рт.ст. подвоює ризик розвитку серцево-судинних та церебральних захворювань у всіх діапазонах рівнів артеріального тиску (АТ) від 115/75 до 185/115 мм рт.ст. Окрім того, у хворих на АГ, за умови неефективного чи відсутнього лікування, у 7 разів вища частота інсультів, у 6 разів – серцевої недостатності, у 4 рази – ішемічної хвороби серця (ІХС), у 2 рази – ураження периферичних артерій (ESH, 2003). Тромбоемболічні стани розвиваються в 56% хворих на АГ і є безпосередньою причиною смерті 49% пацієнтів, геморагії – від 27% до 35% [12,14]. Упродовж останніх років отримані дані про важливість прогнозування розвитку інсультів та інфарктів у хворих на АГ з урахуванням таких чинників гемокоагуляції і фібринолізу, як рівень фібриногену, комплекс тромбін-антитромбін, фактори VIIc, VIIIc [12], фон Віллебранда, активність антиплазмінів та їх фракцій, антитромбіну III тощо, а також пору-

шення реологічних властивостей крові і дисфункції тромбоцитів [6,9,13,]. Деякі дослідження за-свідчують підвищення агрегації еритроцитів, що зумовлено гіперактивністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи [10]; появою ознак гіперкоагуляції в поєднанні зі збільшенням агрегаційних властивостей тромбоцитів і підвищенням фібринолітичної активності крові при підвищенні АТ [1,2] із наступним розвитком ДВЗ синдрому в судинах мікроциркуляторного русла [5].

Дискутабельним все ще залишається питання формування особливостей фенотипу АГ залежно від генних мутацій [4,6]. Дослідження трьох генів-кандидатів АГ у шести європейських популяціях (2553 особи) довели синергічність деяких з них у реалізації метаболічного синдрому у хворих на АГ (15). Однак досі не отримано доказів про полігенність природи АГ та її можливих ускладнень, у тому числі і тромбоеморагічних.

Мета дослідження. Встановити зміни параметрів коагуляційного гемостазу у хворих на АГ.

Матеріал і методи. Дослідження походилися 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 Нака-

зу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Критерії включення. Об'єктом дослідження стали 100 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-III стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ (1999) [11], середній вік $51,43 \pm 9,62$ року, за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Критерії виключення. Не включали в дослідження осіб із симптоматичною гіпертензією, суб- і декомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище верхньої межі норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 $\mu\text{моль/л}$ і вище), серцевою недостатністю вище II функціонального класу (NYHA), суб- і декомпенсованим цукровим діабетом, гострим порушенням мозкового кровообігу, психічними розладами, таких, котрі приймали кортикостероїди та контрацептиви, з нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, у період вагітності чи лактації.

Організація дослідження. Обстеження пацієнтів проводили до та після лікування терміном 1 та 6 місяців. Організація досліджень включала наступні періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; визначення відповідних параметрів гемостазу; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гіпотіазиду ("Egis", Угорщина), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небіволулу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. Одинадцятьом хворим на ГХ III СН II додатково призначали еубіотик біфіформ ("Ferrosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, два тижні. Період спостереження склав 6 місяців.

Групи дослідження сформовані залежно від тяжкості ГХ: 1-шу групу включали 15 хворих на ГХ I стадії; 2-гу групу – 30 хворих на ГХ II стадії; 3-тю групу – 22 хворих на ГХ III та хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) – гіпертензивна енцефалопатія II ст; 4-ту групу – 33 хворих на ГХ III, СНІІ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Методи дослідження. Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів [8]. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активність монітора кожних 15 хв у денний час (06:00-22:00) і кожні 30 хв у нічний

час (22:00-06:00). Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Стан первинного гемостазу визначали за відсотком адгезивних тромбоцитів (ВАТ) та індексом їх спонтанної агрегації. Загальний коагуляційний потенціал (час згортання, час рекальцифікації плазми крові, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час тощо), рівень фібриногену плазми крові і активність антитромбіну III визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) [1,2,3].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™] та Primer of Biostatistics[®] 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх хворих на ГХ III (33 особи), у 83,3% хворих на ГХ II (25 чоловік) та в 13,3% (2 особи) хворих на ГХ-I виявили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані вказують на те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ГХ II та III стадій, що може суттєво погіршити перебіг основного захворювання.

Зміни часових параметрів згортання крові до лікування наведені в таблиці 1. Спостерігали скорочення часу рекальцифікації (ЧР) у хворих на ГХ-I відносно контролю на 7,0% ($p < 0,05$), однак при цьому активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), який точніше відповідає інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім механізмом згортання крові, практично не змінився, при незначних відхиленнях показників протромбінового (ПТЧ) і тромбінового часу (ТЧ) ($p = 0,05$). У цілому це свідчить про відсутність вагомих порушень процесів утворення протромбіназного комплексу і фібриногенезу у хворих на ГХ-I. У пацієнтів із ГХ-II АПТЧ, ЧР, ПТЧ та ТЧ скорочувалися на 14,3% ($p < 0,01$), 25,2% ($p < 0,001$), 22,9% ($p < 0,001$), 25,5% ($p < 0,001$) відповідно, що свідчить про прискорення процесів згортання крові одразу в трьох ланках: скорочення періодів генерації активного тромбіну за внутрішнім та зовнішнім механізмами при одночасній активації процесів фібриногенезу (фактору IIa і фібрину). Подібні зміни часових параметрів гемостазу спостерігали у хворих на ГХ-III, котрі дещо більш виражені при ускладненні ГХ серцевою недостатністю: АПТЧ став меншим за контрольні показники на 27,7% ($p < 0,001$), ЧР – на 38,2% ($p < 0,001$), ПТЧ – на 31,9% ($p < 0,001$), ТЧ – на 36,8% ($p < 0,001$).

Визначення активності антитромбіну III (АТ III) показало (табл. 2) незначні, хоча вірогідні,

Таблиця 1

Активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій до лікування (M±m)

Групи хворих		Показники коагуляційного гемостазу (с)			
		АПТЧ	ЧР	ПТЧ	ТЧ
Контроль (практично здорові), (n=20)		40,5±1,74	96,61±3,99	23,01±0,63	12,61±0,58
ГХ I стадії (n=15) 1-ша група		37,73±1,12	89,81±2,66 p<0,05	21,44±0,86 p<0,05	11,54±0,58 p=0,05
ГХ-II стадії (n=30) 2-га група		34,71±1,48 p<0,01 p ₁ <0,01	72,25±2,64 p<0,001 p ₁ =0,001	17,72±1,04 p<0,001 p ₁ =0,001	9,39±0,61 p<0,001 p ₁ =0,01
ГХ-III	ХПМК II, (n=22) 3-тя група	30,59±1,5 p=0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,002	66,91±2,88 p=0,001 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05	15,94±0,84 p=0,001 p ₁ =0,001 p ₂ <0,05	8,63±0,52 p=0,001 p ₁ =0,001
	СН II, (n=33) 4-та група	29,29±1,44 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	59,72±2,19 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	15,67±0,41 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	7,97±0,67 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; n – число спостережень

Таблиця 2

Активність антитромбіну III (АТ III), індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ), концентрація фібриногену (ФГ) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій (M±m)

Групи хворих		Показники коагуляційного гемостазу			
		АТ III (%)	ІСАТ (%)	ВАТ (%)	ФГ (г/л)
Контроль (практично здорові), (n=20)		94,72±1,66	1,55±0,17	39,07±1,26	3,64±0,07
ГХ I стадії (n=15) 1-ша група		90,35±2,61 p<0,05	2,95±0,36 p<0,001	44,53±2,42 p<0,001	3,79±0,09
ГХ-II стадії (n=30) 2-га група		81,78±2,80 p=0,001 p ₁ =0,001	4,00±0,18 p<0,001 p ₁ <0,001	52,57±3,04 p<0,001 p ₁ =0,001	3,93±0,08 p<0,001
ГХ-III	ХПМК II, (n=22) 3-тя група	76,06±2,56 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,66±0,23 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	57,96±1,56 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,05±0,07 p<0,001 p ₁ =0,001
	СН II, (n=33) 4-та група	72,01±4,28 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,001	5,64±0,32 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,002	61,89±3,64 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ =0,002	4,16±0,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; n – число спостережень

зміни протизгортувальної здатності крові у хворих на ГХ-I, тоді, як у пацієнтів із ГХ-II активність АТ III суттєво менша за контроль на 13,3% (p=0,001), а в пацієнтів із ГХ-III – на 19,7% (p<0,001) та 23,9% (p<0,001) відповідно. Отримані дані свідчать про залежність змін АТ III від ступеня тяжкості ГХ та появи її ускладнень, особливо серцевої недостатності.

Привертає увагу висока функціональна активність тромбоцитів: індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ) вже при ГХ-I перевищував контрольні величини на 90,3% (p<0,001), при ГХ-II цей показник зростає у 2,6 рази (p<0,001), а при ГХ-III ХПМК II і СН II – у 3 та 3,6 рази (p<0,001) відповідно. Причому відмінності між хворими на ГХ-III 3-ї і 4-ї груп теж були вірогідними (p=0,002).

Відсоток адгезивних тромбоцитів (ВАТ) зазнавав менш значних, хоча вірогідних змін: спостерігали зростання показника відносно контролю на 13,9% ($p < 0,001$) у хворих на ГХ-I, на 43,5%, 48,3% та 58,4% ($p < 0,001$) у хворих на ГХ-II і III відповідно. Отже, агрегаційна здатність тромбоцитів у хворих на ГХ підвищується, що супроводжується зростанням і адгезивних властивостей цих клітин.

Концентрація фібриногену (ФГ) в плазмі крові зазнавала також односторонніх змін із тенденцією до збільшення при зростанні тяжкості захворювання: на 7,9% ($p < 0,01$) у хворих на ГХ-II, на 11,3% та 14,3% ($p < 0,001$) у хворих на ГХ III відповідно. Вагомим відхиленням ФГ у хворих на ГХ-I не спостерігали ($p > 0,05$).

Оцінюючи загальний прокоагуляційний потенціал крові варто зазначити, що особливістю його змін у хворих на ГХ є скорочення періоду тромбіно- і фібриногенезу. При ГХ-II-III, особливо ускладненої СН II, спостерігається підвищення згортальної здатності крові, що супроводжується зростанням вмісту фібриногену. Для всіх обстежуваних хворих на ГХ характерною є висока агрегаційна здатність тромбоцитів, котра поєднується зі зростанням адгезивних властивостей цих клітинних компонентів крові, що також тісно корелювало із тяжкістю захворювання та появою ускладнень ($+0,45 < r < +0,70$).

Висновки

1. Зміни прокоагуляційного потенціалу крові у хворих на ГХ супроводжуються скороченням періоду тромбіно- і фібриногенезу, особливо при II та III стадіях.

2. У хворих на ГХ-II і ГХ-III СНII (особливо) зростає згортувальна здатність крові, агрегаційна активність та адгезивні властивості тромбоцитів.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності патогенетично обгрунтованого лікування виявлених порушень гемостазу у хворих на ГХ.

Література

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280 с.
2. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследование системы крови в клинической практике – М.: Триада-Х, 1997. – 480 с.
3. Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної

медичної академії. – Методичний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.

4. Berkley R.A., Chakravarti A., Cooper R. et al. Positional Identification of Hypertension Susceptibility Genes on Chromosome 2 // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, №2. – P. 477-482.
5. Bick R.S., Bick M.D., Fekete B.S. Antithrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation // *Am. J. Clin. Pathology*. – 1990. – Vol. 73, №4. – P. 577-583.
6. Blann A.D., Naqvi T.P., Waite M.M., McCollum C.N. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension // *J. Hum. Hypertension*. – 1993. – Vol.7. – P. 107-111.
7. Chlebus K., Bellwon J., Stopczynska I. et al. Association between ACE Gene I/D Polymorphism and AT1 Receptor Gene Polymorphism and Blood Pressure change during 8 years follow up of the 691 Cohort of Healthy Subjects // *J. Hypertension*. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). – S. 336.
8. CMS. Centers for Medicare & Medicaid Services. ABPM Monitoring (#CAG-00067N). – 2001. – <http://www.hcfa.gov/coverage/8b3-ff.htm>.
9. Donders S.H., Lustermaans F.A., Van Wersch J.W. Coagulation factors and lipid composition of the blood in treated and untreated hypertensive patients // *Scand. J. Clin. Pharmacology*. – 1995. – Vol. 39, №5. – P. 471-476.
10. DiBona G.F. The Sympathetic Nervous System and Hypertension (Recent Development) // *J. Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, №2. – P. 147-150.
11. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
12. Lowe G.D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // *Recent advances in blood coagulation* / Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997. – P. 69-96.
13. Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al. Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension // *J. Hypertension*. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). – P. 15.25.
14. Ridker P.M., Vaughan D.E., Stampfer M.J. et al. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1165-1168.
15. Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K et al. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations // *J. Hypertension*. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). – P. 145.

COAGULATION HEMOSTATIC STATE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

L.P.Sydorchuk

Abstract. Changes of the coagulation haemostatic activity in hypertensive patients were investigated. A shortening the thrombin- and fibrinogenesis periods, an increase of the coagulation blood ability, aggregation activity and adhesion abilities of platelets, which closely correlated with the severity of the disease and the onset of complications ($+0,45 < r < +0,70$), were established.

Key words: essential hypertension, coagulation hemostasis

Рецензент – проф. І.А.Плеш

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1. - P.84-88

Надійшла до редакції 10.01.2007 року