

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



ПАСТУШИНА АННА ІГОРІВНА

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+
616.633.962.3]:616.151.5

**СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА
ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ ТА МІКРОАЛЬБУМІНУРІЄЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник

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

Офіційні опоненти

доктор медичних наук, професор **Кривенко Віталій Іванович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО;

доктор медичних наук, професор **Мороз Галина Зотівна**, Українська військово-медична академія МО України, професор кафедри військової загальної практики - сімейної медицини.

Захист відбудеться “16” січня 2019 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69095, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий “12” грудня 2018 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02,
професор

Н. С. Михайловська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним фактором ризику серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань і тому залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини (Кривенко В. І. та ін., 2016; J. Kishore et al., 2016). За даними офіційної статистики в Україні зареєстровано понад 10 млн. хворих на АГ, що складає третину дорослого населення країни (Целуйко В. Й., 2016). АГ пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та часто з нею поєднується (Ganshen Zhang et al., 2018; Мороз Г.З. та ін., 2017; Саханда І. В. та ін., 2017; Fabian Sanchis-Gomar et al., 2016). Питома вага ІХС в структурі серцево-судинних захворювань в Україні складає 27,5 %, АГ – 41,2 %, причому за 20 років поширеність цих хвороб зросла в 3,3 та 3,6 рази відповідно (Коваленко В. М., 2016).

Незважаючи на великий обсяг наукових досліджень, більшість аспектів патогенезу есенціальної АГ, особливо при її поєднанні з ІХС, залишаються остаточно не з'ясованими (Бокарев І. Н., 2015). На сьогодні доведено роль системи плазмового та тромбоцитарного гемостазу в розвитку та прогресуванні ІХС, проте потребує уточнення особливості змін гемостазіологічних показників при коморбідному перебігу ІХС на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ) (Федотова Л.А., 2014).

Останнім часом особлива увага приділяється стратифікації факторів ризику при ГХ. Одним із найбільш несприятливих серед них є мікроальбумінурія (МАУ) – важливий маркер ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних (Hai Yu et al., 2017; F.Xia et al., 2015). Про це свідчить тісна залежність МАУ від ураження основних органів-мішеней при АГ (Зелвеян П. А., Дгерян Л. Г., 2014). Навіть мінімальне підвищення екскреції альбуміну з сечею асоціюються зі значним зростанням ризику несприятливих кардіоваскулярних подій, а прогресуюче збільшення рівня МАУ обумовлює додаткове підвищення серцево-судинного ризику (Грона Н. В., 2014). Крім цього, МАУ визнана найбільш ранньою (доклінічною) ознакою ураження нирок при АГ (Currie G., Delles C., 2014).

У сучасних клінічних рекомендаціях з діагностики та лікування АГ визначена доцільність проведення тесту на МАУ. Так, відповідно до нових рекомендацій Американського товариства кардіологів щорічний скринінг на МАУ доцільно проводити всім хворим на АГ високого додаткового ризику (Whelton P. K. et al., 2017). У свою чергу, в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів визначено, що скринінг на наявність МАУ необхідно проводити всім хворим на АГ високого ризику, і в першу чергу пацієнтам, що страждають на цукровий діабет або мають захворювання нирок та підвищений артеріальний тиск (Williams B. et al., 2018).

На сьогодні недостатньо з'ясовано взаємозв'язок МАУ, як маркера серцево-судинного ризику, та гемостазіологічних змін у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ. Існують лише поодинокі роботи, які свідчать про те, що у хворих з МАУ процеси гемокоагуляції зазнають суттєвих змін (Aysun Aybal Kutlugun et al., 2018; Raghupathi A., Penchalaiah. R., 2018; Massicotte-Azarniouch D. et al., 2017). В той же час комплексне обстеження хворих на ІХС з ГХ із урахуванням стану тромбоцитарного та плазмового гемостазу дотепер не проводилось. Не вивчено прогностичне значення МАУ та змін різних ланок гемостазу у пацієнтів на ІХС, що перебігає на тлі ГХ.

Таким чином, узагальнення наведених даних свідчить про актуальність вивчення гемостазіологічних змін у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ залежно від наявності МАУ, що обґрунтовує доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану НДР Національного медичного університету імені О.О.Богомольця і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 "Особливості системи гемостазу та процесів гемокоагуляції у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця" (№ державної реєстрації 0114U001827). В межах зазначеної теми дисертантом проведено комплексне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка даних.

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом встановлення особливостей стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу з урахуванням наявності супутньої мікроальбумінурії та їх прогностичного значення щодо виникнення атеротромботичних ускладнень.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії.
2. Дослідити стан плазмового гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії.
3. Порівняти зміни показників згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на ГХ II стадії залежно від наявності ІХС.
4. Встановити особливості порушень в системі плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС та ГХ залежно від наявності мікроальбумінурії.

5. Визначити прогностичну цінність мікроальбумінурії та змін гемокоагуляції у виникненні атеротромботичних ускладнень у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Об'єкт дослідження: ішемічна хвороба серця та гіпертонічна хвороба II та III стадії з супутньою мікроальбумінурією.

Предмет дослідження: активність тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, антикоагулянтного потенціалу та фібринолізу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії в залежності від наявності супутньої мікроальбумінурії.

Методи дослідження: загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення вмісту альбуміну та креатиніну в сечі, а також розрахунок альбумін-креатинінового співвідношення; коагулогічні – тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТИ), визначення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та фібриногену (Фг), часу Хагеман-залежного (або XIIa-залежного) фібринолізу (ХЗФ), концентрації антитромбіну III (АТ III) та нормалізаційного співвідношення (НС) протеїну С (ПС); агрегометрія – для оцінки ступеня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із додаванням арахідонової кислоти (АК), аденозиндифосфату (АДФ), колагену та адреналіну; статистичний аналіз отриманих даних – параметричні, непараметричні методи, розрахунок відношення шансів та відносного ризику.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше комплексно досліджено показники тромбоцитарного і плазмового гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ та встановлено особливості їх змін залежно від стадії ГХ та наявності супутньої МАУ. Вперше показано, що наявність МАУ у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ГХ супроводжується більш суттєвим пригніченням антикоагулянтного потенціалу як за рахунок АТ III, так і ПС, а також збільшенням вмісту РФМК, що є відображенням активації фібриноутворення у цієї категорії пацієнтів. Уточнено, що наявність МАУ асоціюється із збільшенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, що свідчить про меншу ефективність лікування ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ.

Поглиблено наукові дані про те, що наявність МАУ у хворих на ГХ пов'язана зі збільшенням серцево-судинного ризику, зокрема, розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС), проте не відіграє ролі як незалежний предиктор у виникненні таких ускладнень, як транзиторна ішемічна атака та ішемічний інсульт. При цьому вірогідність розвитку ГКС без елевації сегменту ST у цих пацієнтів збільшується за наявності в анамнезі гострого інфаркту міокарда, а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше

прогностичне значення відіграють рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, активність АТ III та підвищення вмісту РФМК.

Доповнено наукові дані про те, що перебіг як ГХ, так і її поєднання з ІХС, характеризується підвищенням згортуючої активності крові за рахунок останньої фази – фібриноутворення при практично незмінних показниках початкових етапів утворення згустку (протромбіназо- та тромбіноутворення). Уточнено, що вказані зміни відбуваються на фоні пригнічення антитромбінового (на 11 %; $p < 0,05$) та фібринолітичного потенціалу крові (в 2,5 рази; $p < 0,001$).

Уточнено, що поєднаний перебіг ІХС та ГХ супроводжується збереженням високої функціональної активності тромбоцитів, вираженість якої залежить від стадії ГХ. Вперше доведена серед пацієнтів з ГХ III стадії нижча чутливість до лікування АСК, що проявляється у переважанні спонтанної, індукованої арахідоною кислотою та адреналіном агрегації тромбоцитів (в 2,5, 3,3 та 2,2 рази відповідно; $p < 0,05$) по відношенню до хворих на ГХ II стадії. Доповнено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ГХ III стадії вираженість тромбофілічних змін збільшується, про що свідчить підвищення вмісту Фг (на 19 %; $p < 0,001$) і РФМК (на 16 %; $p < 0,05$), та супроводжується падінням активності власної антикоагулянтної системи за рахунок ПС (на 18 %; $p < 0,001$) і пригніченням активності фібринолізу (на 75%; $p < 0,001$) у порівнянні з хворими на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтована доцільність визначення у хворих з ІХС та ГХ показників спонтанної агрегації тромбоцитів і агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоною кислотою та адреналіном, які найбільш повно характеризують функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу. Запропоновано у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III стадії з метою контролю ефективності антитромбоцитарної терапії, зокрема АСК, до комплексу обстежень включати визначення агрегації тромбоцитів, індукованої АК, а з метою контролю тромбофілічного ризику – визначення вмісту РФМК, активності системи ПС та фібринолізу. Обґрунтовано при обстеженні хворих на ІХС з ГХ та супутньою МАУ визначати ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів, рівень АТ III та вміст РФМК, які мають найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку ГКС у даної категорії хворих.

Одержані результати впроваджено в практичну діяльність відділення кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 2 ПАТ «Укрзалізниця» філія «ЦОЗ», кардіологічного та терапевтичного відділень Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України м. Києва, Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 3 ПАТ «Укрзалізниця» філія «ЦОЗ», кардіологічне відділення КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, міської клінічної

лікарні №1 Миколаївської міської ради, КП “Рівненська обласна клінічна лікарня”, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету, військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії МО України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Особистий внесок дисертанта в наукову роботу полягає у визначенні актуальності роботи, виборі та формулюванні мети і завдань дослідження. Автор особисто провела патентно-інформаційний пошук, проаналізувала літературні джерела, розробила план та методологію дослідження. Дисертантом самостійно проведена курація хворих, лабораторні дослідження (визначення альбуміну і креатиніну в сечі, а також всі коагулогічні дослідження) виконані при безпосередній участі автора. Дисертантом створена база даних, проведена статистична обробка та аналіз отриманих результатів. Висновки і практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Автор самостійно оформила матеріали роботи у вигляді статей, підготувала тези наукових доповідей, робила доповіді на міжнародних і національних наукових конференціях. Дисертантом написаний і повністю оформлений текст дисертаційної роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на НПК Всесвітній день нирки “Хронічні захворювання нирок. Віковий аспект” (м. Київ, 2014), конгресах Європейського товариства кардіологів (м. Барселона, 2014; м. Лондон, 2015), XVI та XVII Національних конгресах кардіологів України (м. Київ, 2015, 2016). Апробація дисертаційної роботи відбулась на засіданні апробаційної ради “Загальні питання внутрішніх хвороб” Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 17 листопада 2017 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з них 5 статей у фахових наукових виданнях України, 1 стаття – у журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – закордонна, 4 тез доповідей у матеріалах та збірниках наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 193 джерела (з них 70 кирилицею і 123 латиною), додатків. Дисертація ілюстрована 12 рисунками та 14 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота базується на результатах обстеження 151 хворого (серед них чоловіків – 63 (41,7 %), жінок – 88 (58,3 %), середній вік – $62,3 \pm 10,16$ років), які на момент включення в дослідження знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2 ПАТ “Українська залізниця” філія “Центр охорони здоров’я” (м. Київ).

Критерії включення в дослідження: верифіковані на підставі лабораторних, клінічних та інструментальних даних діагнози ІХС: стабільна стенокардія напруження II-III ФК, постінфарктний кардіосклероз та ГХ II і III стадії; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: вік менше 18 та старше 80 років, неконтрольована АГ, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, легенева гіпертензія, декомпенсована серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, ГКС або гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт менше ніж за 1 рік до початку дослідження, ЦД типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні, системна, онкологічна, аутоімунна патологія, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки, інші тяжкі супутні захворювання, відмова від участі у дослідженні.

Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (протокол №97 від 23.06.2016 р.).

Діагноз ГХ, ІХС та функціонального класу стабільної стенокардії ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних фізикального обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Національними стандартами (Накази МОЗ України: від 03.07.2006 р. №436; від 02.03.2016 р. №152 зі змінами від 23.09.2016 р. №994; від 24.05.2012 р. №384).

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнти були розподілені за групами. До I групи віднесли 38 пацієнтів із ГХ II стадії, серед них чоловіків – 12 (31,6 %), жінок – 26 (68,4 %), середній вік склав $50,97 \pm 6,55$ років. До II групи увійшов 61 хворий на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії, серед них чоловіків – 28 (45,9 %), жінок – 33 (54,1 %), середній вік – $62,83 \pm 6,66$ років. До III групи віднесли 52 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III стадії, серед них чоловіків – 23 (44,2 %), жінок – 29 (55,8 %), середній вік – $69,52 \pm 8,54$ років. Залежно від наявності МАУ усі хворі I та II груп (n=99) були розподілені на підгрупи – з МАУ (n=41) та без МАУ (n=58). Для визначення референтних значень показників, що вивчались, як контрольні використовувались дані, отримані у практично здорових осіб, які були співставні

за віком і статтю, без захворювань серцево-судинної системи та гострих запальних захворювань.

Для оцінки ступеня пошкодження органів-мішеней розраховували ШКФ за загальноприйнятими формулами: MDRD, СКД-ЕРІ та Кокрофта-Голта. Для визначення альбуміну в сечі обстежених використовували діагностичні стрічки «Microalbumphan» (Erba Mannheim, Чехія). Діапазон концентрації альбумінів в сечі від 30 до 300 мг/добу визначався як МАУ. Розраховували альбумін-креатинінове співвідношення, нижня межа якого в нормі складає 2,5 мг/ммоль для чоловіків та 3,5 мг/ммоль для жінок.

Тромбоцитарну ланку гемостазу досліджували за допомогою лазерного аналізатору агрегації АЛАТ-2 «Біола» турбідиметричним методом із застосуванням агоністів (АДФ, АК, адреналін і колаген), які додавали до збагаченої тромбоцитами плазми. Реєстрували ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, % їх приросту від рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів. Також розраховували індекси тромбофілії за кожним із показників агрегації тромбоцитів із подальшим визначенням сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів (СІФАТ).

Показники плазмового гемостазу визначали на коагулометрі «Amelung» КС 4А за стандартною методикою. Коагуляційна активність плазми визначалась за ТЧ, АЧТЧ, ПТІ, кількістю РФМК, та концентрацією Фг; антикоагулянтна ланка досліджувалась за допомогою визначення активності системи ПС та АТ ІІІ; фібринолітична ланка – за часом ХЗФ.

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм STATISTICA 10 (№AGAF1107903621CNET3-V), MedCalc – v.11.5.0.0. Критерій Шапіро-Уїлка застосовували для перевірки нормальності розподілу у малих вибірках, Колмогорова-Смірнова – у великих. При нормальному розподілі даних результати представлені у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх похибки (m); при розподілі, який відрізнявся від нормального – у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (показники 25-го та 75-го перцентиля). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. Для визначення впливу МАУ та гемостазіологічних показників на розвиток атеротромботичних ускладнень було розраховано відношення шансів – odd ratio (OR), відносний ризик – relative risk (RR), 95% довірчі інтервали – confidence interval (95% CI) та чутливість – sensitivity і специфічність – specificity.

Результати дослідження та їх обговорення. Першим етапом роботи було дослідження та порівняння стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ІІ та ІІІ стадії (ІІ, ІІІ група).

Хворі обох груп отримували антитромбоцитарне лікування: монотерапію АСК в середній дозі 75-100 мг на добу (75,4 % пацієнтів II групи та 75,0 % III групи) або клопідогрелем у середньодобовій дозі 75,0 мг на добу (14,8% пацієнтів II групи та 13,5 % III групи); подвійна антитромбоцитарна терапія була застосована у 7,7 % хворих III групи після проведення первинних коронарних втручань.

Встановлено, що ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів в II групі хворих був майже однаковим ($p > 0,05$), а у хворих III групи – перевищував аналогічний показник контрольної групи в 2,06 рази (1,77 (0,58;4,60) проти 0,86 (0,48;1,14); $p < 0,05$). При цьому спостерігалась достовірна різниця в спонтанній агрегації тромбоцитів між досліджуваними групами – в III групі показник був в 2,49 рази вищим, ніж в II групі ($p < 0,01$).

Враховуючи, що 75,4 % пацієнтів II групи та 82,7 % III групи приймали АСК, проведено порівняльну оцінку агрегації тромбоцитів, стимульованої арахідоною кислотою. Слід зазначити, що в обох досліджуваних групах застосування АСК супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня АК-індукованої агрегації тромбоцитів ($p < 0,01$). Проте, у пацієнтів III групи її ступінь виявився в 3,3 рази вищим за показник II групи ($p < 0,05$), що свідчило про менш виразну відповідь тромбоцитів у пацієнтів з ГХ III стадії на застосування АСК.

З огляду на те, що 14,8 % хворих в II групі та 13,5 % в III групі в якості антитромбоцитарної терапії отримували клопідогрель, досліджено особливості АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Виявлено, що у хворих II групи АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була на 52,4 % нижче за групу контролю (16,60 (4,53;32,15) проти 34,85 (30,30;42,60); $p < 0,01$), проте у III групі хворих різниця з групою контролю статистичної вірогідності не набувала ($p > 0,05$). Натомість, суттєвої різниці у ступені АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів між II та III групою виявлено не було, що свідчить про однакову реакцію тромбоцитів на лікування клопідогрелем при поєднанні ІХС з ГХ II або III стадії.

При порівнянні показників колаген-індукованої агрегації тромбоцитів в контрольній та досліджуваних групах статистично вірогідних змін виявлено не було. Це може свідчити про те, що тромбоцити хворих, навіть за умов отримання АСК та клопідогрелю, залишаються функціонально активними щодо впливу колагену.

Таким чином, виникла певна різноспрямованість змін активності тромбоцитів залежно від застосованих індукторів агрегації, тому для більш точної характеристики функціонального стану тромбоцитів розраховували індекси тромбофілії за кожним із показників агрегації тромбоцитів із подальшим розрахунком СІФАТ.

Розрахунок СІФАТ дозволив виявити недостатнє зменшення сумарної активності тромбоцитів навіть у хворих, які отримували антитромбоцитарну терапію, що було викликано в основному збільшенням спонтанної агрегації тромбоцитів та індексу тромбофілії, який склав 0,85 у хворих II групи та 2,06 – у хворих III групи.

При порівнянні активності згортувальної ланки гемостазу у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії (рис.1) встановлено, що в обох досліджуваних групах вміст РФМК був вірогідно вищим за групу контролю: в 2,75 рази ($p < 0,001$) та в 3,2 рази ($p < 0,001$) відповідно, що свідчило про активацію процесу фібриноутворення. При цьому цей показник в III групі виявився вищим за аналогічний в II групі на 16 % ($p < 0,05$). У III групі зазначені зміни відбувались на фоні підвищення вмісту Фг на 27 % у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) та на 19 % у порівнянні з II групою ($p < 0,001$), що свідчило про більш виражену активацію процесів фібриногенезу у хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії.

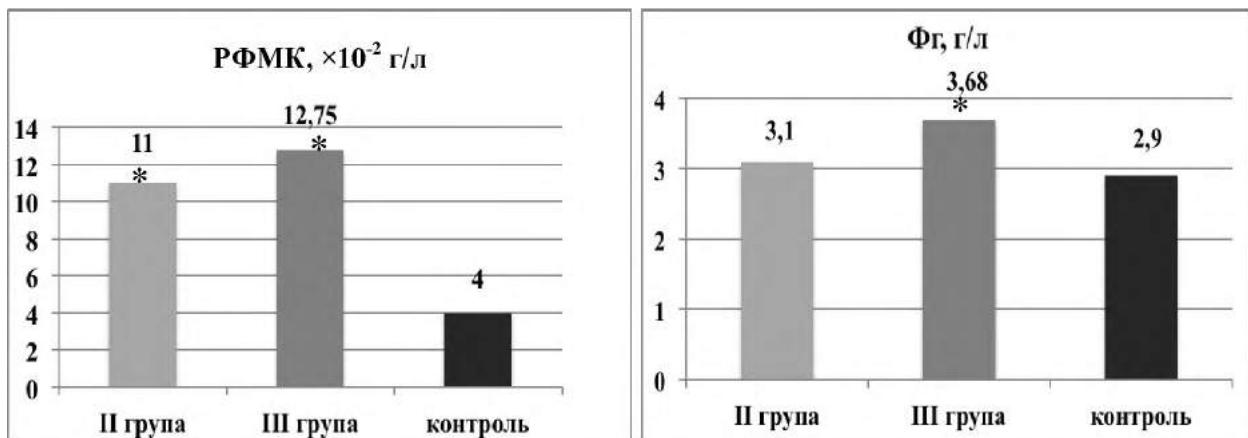


Рисунок 1 – Показники згортувальної ланки гемостазу у пацієнтів II та III груп

Примітка. * – вірогідність різниці показників у пацієнтів II та III груп у порівнянні з групою контролю.

Гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ III стадії відбувались на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові (рис. 2). Так, у хворих II групи вміст ПС практично не відрізнявся від контролю (0,89 (0,78; 1,04) НС та 1,00 (0,87; 1,20) НС; $p > 0,05$), тоді як у хворих III групи цей показник був нижчим за контрольні значення (0,73 (0,70; 0,76) НС проти 1,00 (0,87; 1,20) НС; $p < 0,001$) та порівняно з II групою (0,73 (0,70; 0,76) НС проти 0,89 (0,78; 1,04) НС; $p < 0,001$). Тенденція до зниження антикоагулянтного потенціалу спостерігалась також і в системі АТ III, проте це не набуло статистичної вірогідності.

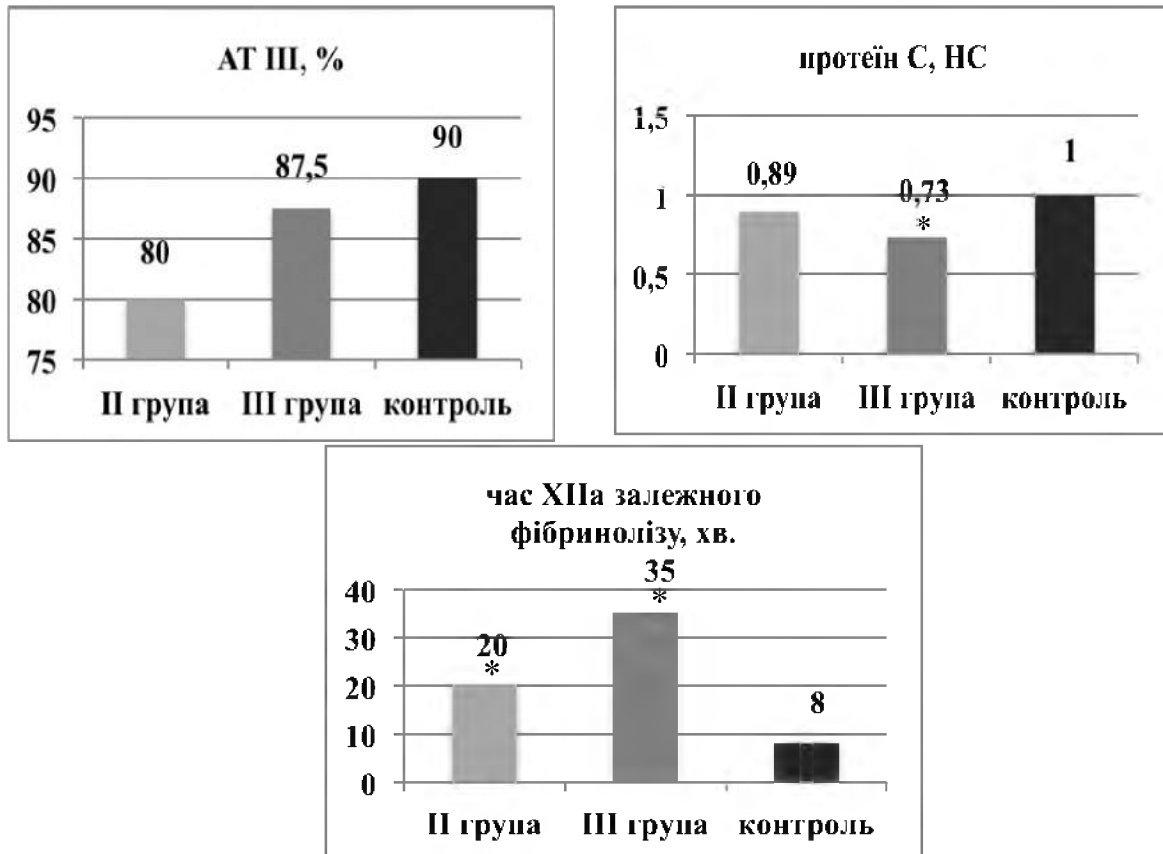


Рисунок 2 – Показники протизгортувальної (антикоагулянтної та фібринолітичної) ланки гемостазу у пацієнтів II та III груп

Примітка. * – вірогідність різниці показників у пацієнтів II та III групи у порівнянні із групою контролю.

Негативні зміни протизгортуючого потенціалу супроводжувались значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час ХЗФ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії був довшим за контрольне значення в 2,5 рази (20,00 (14,00; 35,00) хв. проти 8,00 (7,00; 11,00) хв.; $p < 0,001$), а при поєднанні ІХС з ГХ III стадії – в 4,4 рази (35,00 (32,00; 41,00) хв. проти 8,00 (7,00; 11,00) хв.; $p < 0,001$). Між II та III групами за цим показником також спостерігалась вірогідна різниця на 75 % ($p < 0,001$).

Отже, у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії спостерігається підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Активація згортуючого потенціалу крові відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. Провідна роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належала пригніченню фібринолізу, яке більш суттєво виражено при поєднанні ІХС з ГХ III стадії.

Наступним етапом роботи було вивчення та порівняння стану різних ланок гемостазу у хворих на ГХ (І група), а також при поєднанні ІХС та ГХ (ІІ група). При дослідженні РФМК, як маркера тромбінемії і внутрішньосудинного згортання крові, було виявлено наступне: у пацієнтів І групи даний показник перевищував контрольне значення в 2 рази ($p < 0,001$), а у хворих ІІ групи – в 2,75 рази ($p < 0,001$). Проте, вірогідної різниці рівня РФМК між двома порівнюваними групами не виявлено (8,00 (6,50; 12,00) та 11,00 (5,50; 17,00) $\times 10^{-2}$ г/л; $p > 0,05$). Антикоагулянтний потенціал був майже однаковою мірою знижений в обох групах за рахунок АТ ІІІ – в 1,2 рази та в 1,13 разів відповідно: 76,00 (60,00; 95,00) % та 80,00 (66,00; 103,00) % проти показника групи контролю 90,00 (80,00; 110,00)%. Натомість, достовірної різниці між І та ІІ групами за цим показником виявлено не було.

Найбільш суттєві відмінності між групами були знайдені за показником ХІІа-залежного фібринолізу, який був значно пригніченим відносно контролю як у хворих на ГХ (в 1,9 рази; $p < 0,001$), так і при поєднанні ГХ з ІХС (в 2,5 рази; $p < 0,001$): 15,5 (11,0; 24,0) хв. та 20,0 (14,0; 35,0) хв. відповідно проти 8,0 (7,0; 11,0) хв. в групі контролю, при цьому фібринолітична активність у групі хворих на ГХ з ІХС була в 1,3 рази меншою, ніж при ГХ ($p < 0,05$). Таким чином, поєднання ІХС з ГХ ІІ стадії поглиблювало тромбофілічні зміни гемостазу саме за рахунок фібринолітичної складової.

Надалі в роботі оцінювався зв'язок МАУ та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу. Виявлено, що у хворих з супутньою МАУ спостерігалось значне підвищення вмісту РФМК, яке не тільки більше за контрольні значення в 3,5 рази ($14,38 \pm 1,19 \times 10^{-2}$ г/л проти $4,14 \pm 0,16 \times 10^{-2}$ г/л; $p < 0,001$), але і на 47,6 % вище за групу хворих без МАУ ($9,74 \pm 0,90 \times 10^{-2}$ г/л; $p < 0,01$), що свідчить про значну активацію останньої ланки згортання крові – фібриноутворення. Слід зазначити, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту фібриногену в обох досліджуваних групах, і визначались, переважно процесами активації останньої ланки гемокоагуляції.

Неоднозначні дані були отримані щодо показника АЧТЧ. Так, у групі хворих із МАУ він практично не відрізнявся від групи контролю ($27,83 \pm 1,42$ с. та $29,98 \pm 0,87$ с.; $p > 0,05$). Натомість, у групі хворих без МАУ він перевищував контрольну групу на 23 % ($36,76 \pm 1,72$ с. проти $29,98 \pm 0,87$ с.; $p < 0,05$), що свідчило про його зсув в бік гіпокоагуляції. Отримані дані можна пояснити компенсаторними механізмами у відповідь на активацію останньої ланки – фібриноутворення та певним збереженням активності природних антикоагулянтів.

Суттєві зміни відбувались у хворих обох досліджуваних груп з боку фібринолітичної активності. Так, час ХЗФ як при наявності МАУ ($20,41 \pm 3,58$ хв. проти $8,64 \pm 0,65$ хв.; $p < 0,001$), так і без МАУ ($38,95 \pm 10,4$ хв. проти $8,64 \pm 0,65$ хв.;

$p < 0,001$) був довшим за контрольне значення без суттєвої міжгрупової різниці ($p > 0,05$).

Зміни системи природних антикоагулянтів були статистично значущими лише у групі хворих з МАУ. Так, спостерігалось значне пригнічення активності АТ III у групі хворих з МАУ: на 29 % у порівнянні з групою контролю та на 23 % у порівнянні з групою хворих без МАУ ($p < 0,01$). Подібні зміни відзначались і з боку системи ПС. Так, активність ПС в групі з МАУ становила $0,85 \pm 0,05$ НС, що було на 16 % менше за групу контролю ($p < 0,05$) та на 20 % менше за групу порівняння ($p < 0,05$).

Через різноспрямованість гемостазіологічних змін, нами було розраховано індекси тромбофілії за кожним із показників з подальшим обчисленням загального індексу тромбофілії за О. Й. Грицюком (рис. 3).

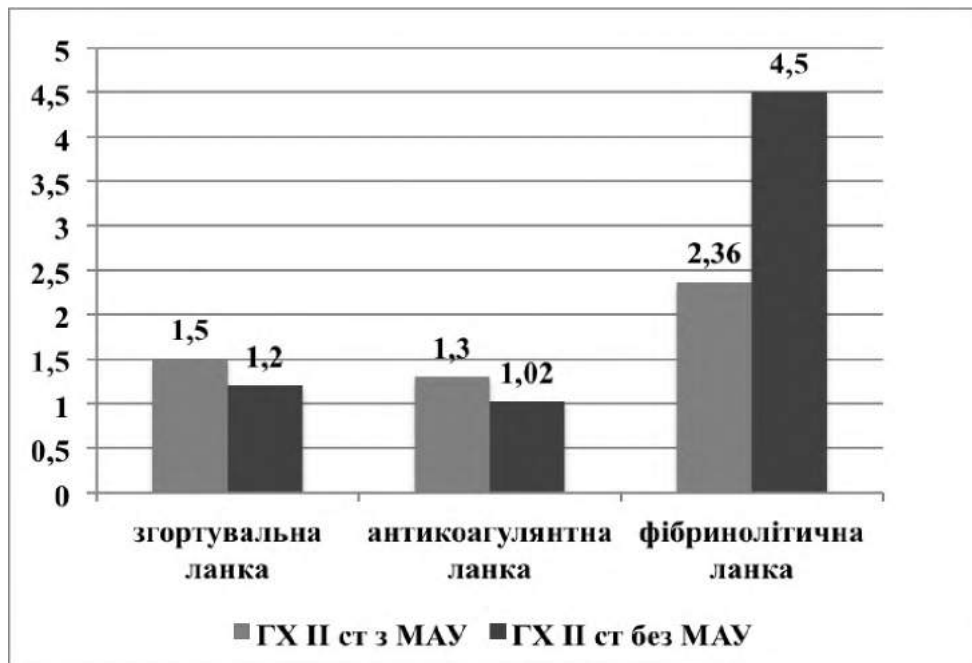


Рисунок 3 – Індекс тромбофілії показників гемостазу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії в залежності від наявності мікроальбумінурії

Виявлено збільшення індексу тромбофілії згортувальної ланки гемостазу (1,5 та 1,2) та значне підвищення індексу тромбофілії по фібринолітичній ланці (2,36 та 4,5) в обох групах відповідно.

Таким чином, у хворих на ІХС з супутньою ГХ незалежно від наявності МАУ спостерігалось значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активація останніх ланок системи згортання крові – фібриногенезу. Наявність МАУ асоціювалась з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднувалась із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчило зменшення вмісту АТ III та ПС.

Аналіз індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з та без супутньої МАУ дозволив виявити значне зниження показників АДФ-індукованої агрегації ($p < 0,05$): 19,05 % (10,60; 33,00) та 18,50 % (5,64; 39,60) відповідно проти 34,85% (30,30; 42,60) в групі контролю; а також показників АК-індукованої агрегації тромбоцитів: 14,64 % (1,76; 26,10) та 2,05 % (0,53; 7,59) відповідно проти 28,66 % (22,00; 35,30) в групі контролю. Отримані результати можуть бути обумовлені застосуванням АСК у даної категорії пацієнтів, яка безпосередньо впливає на агрегацію, стимульовану АК. Проте, незважаючи на лікування антитромбоцитарними препаратами, колаген і адреналін-індукована агрегація істотно не відрізнялися від групи контролю ($p > 0,05$).

Таким чином, наявність супутньої МАУ супроводжується неадекватним зниженням АК-стимульованої агрегації тромбоцитів при застосуванні АСК, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

Для визначення та обґрунтування ролі МАУ як незалежного предиктору розвитку атеротромботичних ускладнень, проаналізовано відношення шансів виникнення ГКС та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у пацієнтів із ІХС та супутньою ГХ (пацієнти I, II та III групи, $n=151$) (рис. 4).

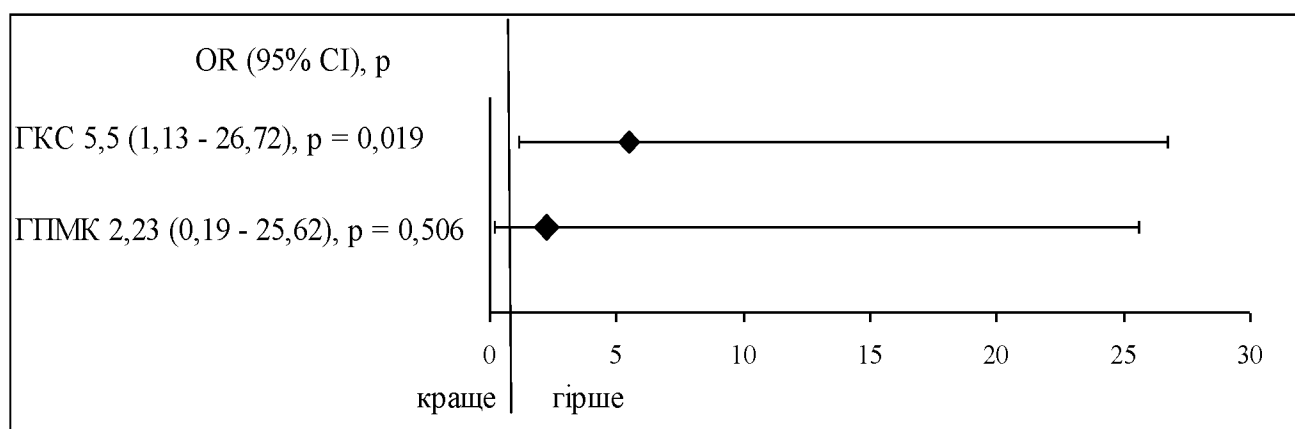


Рисунок 4 – Прогностична значущість МАУ у виникненні атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з ІХС та супутньою ГХ

З'ясовано, що серед вказаних ускладнень наявність МАУ впливало лише на виникнення ГКС, підвищуючи шанси його розвитку у 5,5 рази (OR 5,5, 95 % CI 1,13-26,72, $p=0,019$). Подальший аналіз проводився в групі хворих, у яких розвинувся ГКС. Досліджено вплив анамнестичних чинників на ймовірність розвитку ГКС у цієї категорії пацієнтів. Було оцінено вплив тривалості захворювання (ІХС та ГХ тривалістю понад 10 років), наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та ГПМК, а також такі чинники, як стать та вік (рис. 5).

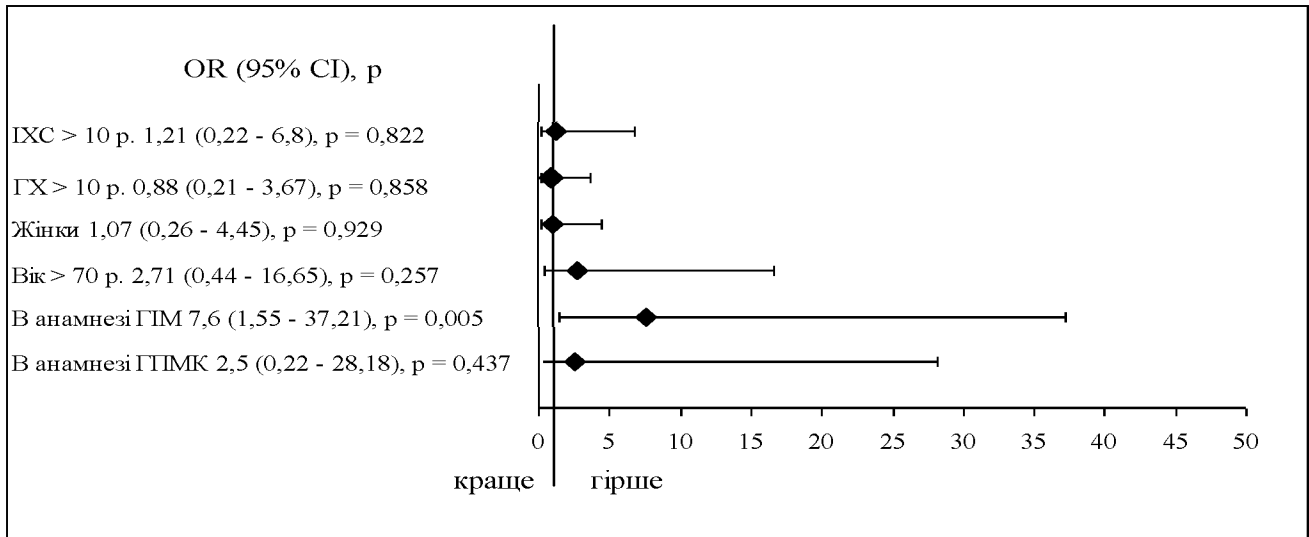


Рисунок 5 – Прогностична значущість анамнестичних показників у виникненні ГКС у пацієнтів з МАУ

З'ясовано, що серед вказаних чинників у пацієнтів з МАУ, наявність в анамнезі перенесеного ГІМ підвищувало шанси розвитку ГКС без елевації сегмента ST в 7,6 рази (OR 7,6; 95 % CI 1,55-37,21; p=0,005).

Не виявлено вірогідної різниці частоти розвитку ГКС у пацієнтів чоловічої та жіночої статі (OR 1,07; 95 % CI 0,26-4,45; p=0,929), також не спостерігалось збільшення частоти випадків ГКС у хворих з МАУ старшого віку (OR 2,71; 95 % CI 0,44-16,65; p=0,257).

У пацієнтів з МАУ, у яких в подальшому розвинувся ГКС, проаналізовано зміни показників системи гемокоагуляції на момент початку дослідження. Проведений аналіз за кожним із досліджуваних показників гемостазу дозволив виявити, що найбільше прогностичне значення щодо розвитку ГКС у хворих з МАУ мало підвищення вмісту РФМК $> 4 \times 10^{-2}$ г/л та зниження АТ III < 40 %. Вказані значення асоціювались із збільшенням вірогідності розвитку ГКС в 5,69 рази при збільшенні РФМК (OR 5,69; 95 % CI 1,06 – 30,54; p=0,025) та в 6,4 рази при зменшенні АТ III (OR 6,4; 95 % CI 1,38 – 29,52; p=0,008). Збільшення ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів понад 10 % підвищувало ризик розвитку ГКС в 5,41 рази (OR 5,41; 95 % CI 1,18-24,74; p=0,017). Інші проаналізовані показники системи згортання крові не були пов'язані із виникненням ГКС.

Таким чином, наявність МАУ у хворих на ІХС та ГХ асоціюється із збільшенням частоти виникнення ГКС. При цьому у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ ризик розвитку даного ускладнення також пов'язаний із наявністю в анамнезі перенесеного ГІМ, збільшенням спонтанної агрегації тромбоцитів понад 10 %, вмісту РФМК понад 4×10^{-2} г/л та зниженням концентрації АТ III менше, ніж 40 %.

ВИСНОВКИ

1. У структурі смертності населення України серед серцево-судинних захворювань одне із перших місць посідає ІХС, поширеність якої у 2017 році склала 20 %. В той же час на ГХ страждає третина дорослого населення країни. Взаємообтяжуючий перебіг ІХС та ГХ, який супроводжується значною активацією різних ланок системи гемостазу, потребує чіткої стратифікації атеротромботичного ризику. Одним з найбільш важливих маркерів ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі і фатальних, є МАУ. У дисертації представлено вирішення актуальної задачі внутрішньої медицини – встановлення особливостей змін та прогностичного значення різних ланок системи гемостазу у пацієнтів на ІХС, що перебігає на тлі ГХ, з урахуванням наявності МАУ.

2. Зміни тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ супроводжуються значним підвищенням функціональної активності тромбоцитів, що проявляється посиленням їх спонтанної, індукованої агрегації арахідоною кислотою та адреналіном, ступінь яких при ГХ III стадії перевищує аналогічні показники у хворих на ГХ II стадії в 2,5 ($p < 0,01$), 3,3 ($p < 0,05$) та 2,2 ($p < 0,01$) рази відповідно.

3. У хворих на ІХС вираженість змін гемокоагуляції залежить від стадії супутньої ГХ: при ГХ III стадії спостерігається підвищення вмісту Фг на 19 % ($p < 0,001$) та РФМК на 16 % ($p < 0,05$), що є свідченням посилення процесів фібриноутворення, поруч з більш суттєвим пригніченням XIIa-залежного фібринолізу в 1,75 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з ГХ II стадії.

4. Хворим на ГХ II стадії та при її поєднанні з ІХС притаманні односпрямовані зміни у системі гемокоагуляції, які характеризуються підвищенням згортуючої активності крові за рахунок заключної фази – фібриноутворення при практично незмінних показниках початкових етапів утворення згустку, що відбувається на фоні пригнічення антитромбінового та фібринолітичного потенціалу плазми. При цьому коморбідний перебіг ІХС та ГХ асоціюється із більш суттєвим гальмуванням фібринолізу, час якого в 1,3 рази перевищує значення хворих на ГХ ($p < 0,05$).

5. Наявність МАУ у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ асоціюється із збільшенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів в 7,1 рази ($p < 0,05$), більш виразним пригніченням антикоагулянтного потенціалу крові як за рахунок активності АТ III, так і ПС (на 29,5 % та 24,7 % відповідно; $p < 0,05$), а також збільшенням вмісту РФМК в 1,48 рази ($p < 0,01$) порівняно з хворими без МАУ.

6. У хворих на ГХ II стадії при наявності МАУ спостерігається підвищення ризику розвитку ГКС в 5,5 рази (95 % СІ 1,13-26,72;

$p=0,019$), проте МАУ не відіграє ролі незалежного предиктору у виникненні інших ускладнень, таких як транзиторна ішемічна атака та ішемічний інсульт.

7. Вірогідність розвитку ГКС у пацієнтів з МАУ збільшується за наявності перенесеного гострого інфаркту міокарда в анамнезі (OR 7,6; 95 % CI 1,55-37,21; $p=0,005$, чутливість 45 %, специфічність 91 %), а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення мають ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів > 10 %, зниження вмісту АТ III < 40 % та збільшення вмісту РФМК $> 4 \times 10^{-2}$ г/л (з варіюванням чутливості від 91 % до 96 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ для характеристики функціональної активності тромбоцитів доцільно визначати ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів і агрегації, індукованої арахідоновою кислотою та адреналіном, які найбільш повно характеризують функціональний стан тромбоцитарної ланки гемостазу у даної категорії хворих.

2. У хворих на ІХС в поєднанні з ГХ при оцінці ступеня вираженості тромбофілії рекомендовано досліджувати антитромбіновий та фібринолітичний потенціал плазми крові за вмістом АТ III та XIIa-залежного фібринолізу.

3. При прогнозуванні виникнення атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із ГХ доцільно визначати наявність МАУ з метою виділення хворих з підвищеним ризиком розвитку ГКС.

4. При проведенні коагулологічних досліджень у хворих на ГХ з МАУ особливу увагу слід приділяти контролю ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів, рівня АТ III, вмісту РФМК, оскільки ці гемостазіологічні показники мають найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку ГКС.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Пастушина А. І. Зміни активності різних ланок плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця. *Укр. науково-мед. молодіжний журн.* 2016. № 2 (95). С. 30–34.

2. Пастушина А. І. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця. *ScienceRise: Medical Science.* 2016. № 7 (3). С. 29–33.

3. Пастушина А. І. Активність процесів гемокоагуляції при

коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. *Ліки України плюс*. 2016. № 3 (28). С. 37–40.

4. Пастушина А. І., Пленова О. М. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу. *Нирки*. 2016. № 3 (17). С. 29–33. (Автор брав участь у виконанні лабораторних досліджень, проводив статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

5. Пастушина А. І., Пленова О. М. Вплив мікроальбумінурії на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Вісник морської медицини*. 2016. № 4 (73). С. 74–79. (Автор проводив підбір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, оформлення статті до друку).

6. Pastushyna A. I. Peculiarities of platelet hemostasis changes in patients with arterial hypertension and coronary artery disease, depending on the presence of microalbuminuria. *J. of Education, Health and Sport*. 2016. Vol 6, N 9. P. 610–615.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Пастушина А. І., Пленова О. М. Особливості змін активності різних ланок гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ІХС. *Укр. кардіол. журн*. 2016. Додаток № 3. С. 58. (Автором проведено відбір та обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

8. Correlation between dysfunction of different hemostatic links and microalbuminuria in patients with arterial hypertension / V. Z. Netiazhenko, N. V. Netiazhenko, O. M. Plenova, A. I. Pastushyna, M. S. Valigura. *Eur. Heart J*. 2014. Vol. 35, Abstr. Suppl. P. 1080–1081. (Автором проведено відбір хворих, безпосередня участь у лабораторному обстеженні пацієнтів, підготовка тез до друку).

9. Condition of plasma hemostasis in hypertensive patients with contomitant ischemic heart disease and microalbuminuria / V. Z. Netiazhenko, A. I. Pastushyna, N. V. Netiazhenko, A. V. Liakhotska. *Eur. Heart J*. 2015. Vol. 36, Abstr. Suppl. P. 160. (Автором проведено відбір хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

10. Пленова О. М., Пастушина А. І. Вплив мікроальбумінурії на стан плазмового гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Укр. кардіол. журн*. 2015. Додаток № 1. С. 44. (Автором проведено обстеження хворих, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Пастушина А. І. Стан тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від наявності супутньої мікроальбумінурії (МАУ) шляхом встановлення особливостей стану тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу та їх прогностичного значення щодо виникнення атеротромботичних ускладнень.

Обстежено 151 хворий, яких було розподілено на групи: до I групи віднесли 38 пацієнтів із ГХ II стадії, до II – 61 хворого на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії та до III – 52 хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III стадії. Залежно від наявності МАУ усі хворі I та II груп (n=99) були розподілені на підгрупи – з МАУ (n=41) та без МАУ (n=58). Групу контролю склали 14 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

У результаті проведенного дослідження встановлено особливості змін показників тромбоцитарного і плазмовеого гемостазу у хворих на ІХС залежно від стадії ГХ та наявності супутньої МАУ. Показано, що наявність МАУ у хворих з поєднаним перебігом ІХС та ГХ супроводжується більш суттєвим пригніченням антикоагулянтного потенціалу як за рахунок антитромбіну III (АТ III), так і протеїну С, а також збільшенням вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), що є відображенням активації фібриноутворення у цієї категорії пацієнтів.

Доведено, що наявність МАУ у хворих на ГХ асоціюється із збільшенням серцево-судинного ризику, зокрема, розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС). При цьому вірогідність розвитку ГКС без елевації сегменту ST у цих пацієнтів збільшується за наявності в анамнезі гострого інфаркту міокарда, а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення відіграють рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, активність АТ III та підвищення вмісту РФМК.

Показано, що у пацієнтів з ГХ III стадії спостерігається нижча чутливість до лікування ацетилсаліциловою кислотою, що проявляється у переважанні спонтанної, індукованої арахідоновою кислотою та адреналіном агрегації тромбоцитів по відношенню до хворих на ГХ II стадії. Уточнено, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ГХ III стадії збільшується вираженість тромбофілічних змін, про що свідчить підвищення вмісту фібриногену і РФМК, та відбувається падіння активності власної антикоагулянтної системи і

пригнічення активності фібринолізу у порівнянні з хворими на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, мікроальбумінурія, система гемостазу.

АННОТАЦІЯ

Пастушина А. И. Состояние тромбоцитарно-плазменного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гипертонической болезнью и микроальбуминурией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2019.

Диссертация посвящена повышению эффективности диагностики изменений гемокоагуляции у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и ее сочетания с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от наличия сопутствующей микроальбуминурии (МАУ) путем установления особенностей состояния тромбоцитарно-плазменного гемостаза и их прогностического значения для возникновения атеротромботических осложнений. Выявлены гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза на фоне угнетения собственного антикоагулянтного потенциала и фибринолитической активности крови у больных при сочетании ИБС и ГБ, что усугублялось у пациентов с ГБ III стадии. Показано, что наличие МАУ сочетается с более существенной активацией фибринообразования и угнетением собственной антикоагулянтной активности крови. Установлено, что МАУ ассоциируется с увеличением частоты возникновения острого коронарного синдрома, риск развития которого связан с такими показателями, как увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов и снижение содержания антитромбина III.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, микроальбуминурия, система гемостаза.

ANNOTATION

Pastushyna A. The state of platelet-plasma hemostasis in patients with ischemic heart disease in combination with arterial hypertension and microalbuminuria. – As a manuscript.

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (philosophy doctor) on specialization 14.02.02 – internal diseases. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2019.

The thesis is devoted to improving the efficiency of diagnosing changes in hemocoagulation in patients with coronary heart disease (CHD) and its combination with arterial hypertension (AH) depending on the presence of concomitant microalbuminuria (MAU) by determining the state of platelet-plasma hemostasis and their prognostic value for the occurrence of atherothrombotic complications. Were identified hypercoagulation changes in the hemostatic system in the background of oppression of their own anticoagulant potential and blood fibrinolytic activity in patients with CHD and AH, which was aggravated in patients with AH stage III. It is shown that the presence of MAU is associated with a more significant activation of fibrin formation and is combined with the inhibition of its own anticoagulant activity of the blood. It has been established that MAU is associated with an increase of the incidence of acute coronary syndrome, the risk of which is associated with such indicators as an increase of spontaneous platelet aggregation, an increase of the content of soluble fibrin-monomer complexes and a decrease of antithrombin III.

Key words: arterial hypertension, coronary artery disease, microalbuminuria, hemostasis system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АДФ	– аденозиндифосфат
АК	– арахідонова кислота
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
АТ ІІІ	– антитромбін ІІІ
АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГКС	– гострий коронарний синдром
ІХС	– ішемічна хвороба серця
МАУ	– мікроальбумінурія
НС	– нормалізоване співвідношення
ПС	– протеїн С
ПТІ	– протромбіновий індекс
РФМК	– розчинні фібрин-мономерні комплекси
ТЧ	– тромбіновий час
Фг	– фібриноген
ХЗФ	– Хагеман-залежний фібриноліз (ХІа-залежний фібриноліз)

Підписано до друку 05.12.2018. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,8.
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8083.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.