

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАСТУШИНА АННА ІГОРІВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.02 – внутрішні хвороби

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ А.І.Пастушина

Науковий керівник – Нетяженко Василь Захарович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2019

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 Охорона здоров'я). – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2019.

Запорізький державний медичний університет МОЗ України, м. Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики змін гемокоагуляції у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) шляхом встановлення особливостей стану тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу з урахуванням наявності супутньої мікроальбумінурії (МАУ) 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. Групу контролю склали 14 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю.

Першим етапом роботи було дослідження та порівняння стану тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії (II, III група). Виявлено достатньо високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів в III групі хворих порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). 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 ($p < 0,01$). Виявлено, що тромбоцити хворих II та III групи, навіть за умов отримання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопідогрелю, залишились достатньо функціонально активними щодо впливу

колагену, отже пошкодження ендотелію може призводити до суттєвої активації тромбоцитів, яка не пригнічується прийомом АСК та клопідогрелю.

При порівнянні активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії було встановлено, що у хворих обох досліджуваних груп відбувалась активація фібриноутворення, про що свідчив підвищений вміст розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), який був вірогідно вищий за групу контролю ($p < 0,001$). Також спостерігалась статистично значуща різниця за цим показником між двома порівнюваними групами ($p < 0,05$). Вміст фібриногену (Фг) в III групі хворих був найвищим і достовірно перевищував показники групи контролю ($p < 0,001$), вірогідною була і різниця між двома порівнюваними групами ($p < 0,001$). Гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. У II групі хворих вміст протеїну С (ПС) практично не відрізнявся від контролю, у хворих III групи - він був нижчим за контрольні значення на 27 % ($p < 0,001$) із вірогідною різницею показників між групами ($p < 0,001$). Час XIIa-залежного фібринолізу (Хагеман-залежного фібринолізу, ХЗФ) у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії був довшим за контрольні значення в 2,5 раза ($p < 0,001$), а при поєднанні ІХС з ГХ III стадії - в 4,4 раза ($p < 0,001$). Також спостерігалась значна вірогідна різниця за цим показником між порівнюваними групами (на 75 %, $p < 0,001$).

Наступним етапом роботи було дослідження та порівняння стану плазмового гемостазу у хворих на ГХ, а також при поєднанні ІХС та ГХ (I, II група).

При дослідженні РФМК виявлено, що у пацієнтів I групи даний показник перевищував контрольні значення в 2 раза, а в групі хворих на ІХС з супутньою ГХ (II група) – в 2,75 раза був вищим ($p < 0,001$). Вміст Фг в обох досліджуваних групах був майже однаковим. Таким чином, у пацієнтів обох досліджуваних груп підвищений вміст РФМК свідчить про активацію фібриноутворення, яка не залежала від вмісту Фг. Було виявлено пригнічення

власного антикоагулянтного потенціалу крові, про що свідчило зменшення активності антитромбіну III (АТ III) в 1,2 раза та в 1,13 раза у хворих обох груп ($p < 0,05$). Натомість, достовірної різниці між групами за вмістом ПС виявлено не було.

Негативна тенденція у змінах протизгортуючого потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові, при цьому час ХЗФ у хворих на ГХ був довшим за контрольні значення в 1,9 раза ($p < 0,001$), а при поєднанні ГХ та ІХС - в 2,5 раза ($p < 0,001$).

Зв'язок МАУ та стану тромбоцитарно-плазмовеого гемостазу оцінювався у 113 осіб (I, II та контрольна група). Проведені нами обстеження дозволили виявити, що у групі хворих на ГХ з супутньою МАУ ($n=41$) спостерігається значне підвищення вмісту РФМК, яке не тільки вірогідно більше за контрольні значення в 3,5 раза, але і на 47,6 % є вищим ($p < 0,001$) за групу хворих без МАУ ($n=58$), що може свідчити про значну активацію останньої ланки згортання крові – фібриноутворення. Слід зазначити, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту Фг в обох досліджуваних групах, тобто не могли залежати безпосередньо від вмісту Фг, а визначались, зокрема, процесами активації останньої ланки гемокоагуляції. Суттєві зміни відбувались у хворих обох досліджуваних груп з боку фібринолітичної активності. Так, 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 набагато довшим за контрольні значення без суттєвої міжгрупової різниці ($p > 0,05$).

Виражені зміни відбувались також і з боку системи природних антикоагулянтів. Проте, вказані зміни були статистично значущими по відношенню до групи контролю лише у групі хворих на ГХ з МАУ, а у групі хворих на ГХ без МАУ вони суттєво не відрізнялись від групи контролю. З боку АТ III спостерігалось значне пригнічення його активності у групі хворих з МАУ - на 29 % по відношенню до групи контролю та на 23 % по відношенню до групи хворих без МАУ ($p < 0,01$). Подібні зміни

спостерігались і з боку системи ПС. Так, вміст ПС в групі з МАУ становив $0,85 \pm 0,05$ НС, що було на 16 % менше за групу контролю ($p < 0,05$) та на 20 % менше за групу порівняння ($p < 0,05$).

Аналіз індукованої агрегації дозволив виявити значне зниження агрегації, індукованої аденозиндифосфатом (АДФ) і арахідоновою кислотою (АК) ($p < 0,05$) в групах обстежуваних хворих. Проте, незважаючи на лікування антитромбоцитарними препаратами, колаген і адреналін-індукована агрегація істотно не відрізнялися від групи контролю ($p > 0,05$).

Для визначення та обґрунтування ролі МАУ як незалежного предиктору розвитку атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із ГХ (I, II та III групи) проаналізовано відношення шансів виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС) та гострого порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом (ГПМК) впродовж року спостереження.

Серед вказаних ускладнень наявність МАУ впливала лише на виникнення ГКС, підвищуючи шанси його розвитку у 5,5 рази ($p < 0,05$). Виникнення ГПМК не асоціювалось із наявністю МАУ.

Подальший аналіз проводився в групі хворих, у яких розвинувся ГКС. Нами було проаналізовано вплив анамнестичних чинників на ризик розвитку ГКС у цієї категорії пацієнтів. Було оцінено вплив тривалості захворювання, наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та ГПМК, а також демографічні чинники, такі як стать та вік. Було з'ясовано, що з обраних вказаних чинників ризику розвиток ГКС у пацієнтів з МАУ асоціювався з наявністю в анамнезі перенесеного ГІМ, що підвищувало ризик розвитку ГКС в 7,6 рази ($p = 0,005$).

Крім цього, у пацієнтів, у яких розвинувся ГКС (хворі на ГХ з МАУ), проаналізовано зміни показників системи гемокоагуляції на момент початку дослідження. Виявлено, що найбільше прогностичне значення мало підвищення вмісту РФМК $> 4 \times 10^{-2}$ г/л та зниження вмісту АТ III < 40 %. Вказані значення асоціювалися із збільшенням вірогідності розвитку ГКС в 5,69 рази при збільшенні РФМК ($p < 0,05$) та в 6,4 рази при зменшенні вмісту

АТ III ($p < 0,05$). Збільшення ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів понад 10 % підвищувало ризик розвитку ГКС в 5,41 раза ($p < 0,05$). Інші проаналізовані показники системи згортання крові, які були обрані для характеристики стану всіх ланок гемокоагуляції, не асоціювались із виникненням ГКС.

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 асоціюється із збільшенням вмісту РФМК, що є відображенням активації фібриноутворення у цієї категорії пацієнтів.

Поглиблено наукові дані про те, що наявність МАУ у хворих на ГХ пов'язана із збільшенням серцево-судинного ризику, зокрема, розвитку ГКС. При цьому вірогідність розвитку ГКС у цих пацієнтів збільшується за наявності в анамнезі ГІМ, а також змін в системі гемокоагуляції, серед яких найбільше прогностичне значення відіграють рівень спонтанної агрегації тромбоцитів, активність АТ III та підвищення вмісту РФМК.

Вперше доведена серед пацієнтів з ГХ III стадії нижча чутливість до лікування АСК, що проявляється у переважанні спонтанної та індукованої АК та адреналіном агрегації тромбоцитів – в 2,5, 3,3 та 2,2 раза ($p < 0,05$) відповідно по відношенню до хворих на ГХ II стадії.

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтована доцільність визначення у хворих з ІХС та ГХ показників спонтанної агрегації тромбоцитів і агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоновою 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 ІІІ та вміст РФМК, які мають найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку ГКС у даній категорії хворих.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, тромбоцитарно-плазмовий гемостаз, мікроальбумінурія.

ANNOTATION

Pastushyna A. I. The state of platelet-plasma hemostasis in patients with ischemic heart disease in combination with arterial hypertension and microalbuminuria. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for the degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.02 – “Internal diseases” (22 Healthcare) – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2019.

Zaporizhzhya State Medical University of 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) by determining the state of platelet-plasma hemostasis depending on the presence of concomitant microalbuminuria (MAU) and their prognostic value for the occurrence of atherothrombotic complications.

The study involved 151 patients, who were divided into groups: 38 patients with AH stage II were assigned to I group, and to II group - 61 persons with CHD in combination with AH II stage and III group - 52 patients with CHD in combination with AH III stage. The control group consisted of 14 practically

healthy persons, matched by age and gender.

The first step in work was to compare the activity of the platelet-plasma hemostasis in patients with CHD in combination with AH II and III (II, III group). A sufficiently high level of spontaneous platelet aggregation was detected in the III group of patients compared with the control group. At the same time there was a significant difference in the spontaneous aggregation of platelets between the study groups - in the III group, the rate was 2.49 times higher than in the II group ($p < 0,01$). It was found that thrombocytes of patients, even when taking acetylsalicylic acid and clopidogrel, remained sufficiently functional in relation to the effects of collagen, which means that damage to the endothelium could lead to significant platelet activation that was not inhibited by acetylsalicylic acid and clopidogrel.

In comparing the activity of coagulation, anticoagulation and fibrinolytic links of hemostasis in patients with CHD in combination with AH II and III was found that the patients of both studied groups had activation of fibrin formation, as evidenced by the high content of soluble fibrin-monomer complexes, which was significantly higher than the control group ($p < 0,001$). There was also a statistically significant difference between the two comparable groups ($p < 0,05$). The content of fibrinogen in the III group of patients was highest and exceeded the control group's figures ($p < 0,001$), the difference between the two comparable groups was statistically significant. Hypercoagulation changes in the hemostasis system occurred against the background of inhibition of its own anticoagulant blood potential. In the II group of patients, the protein C content was practically no different from that in control, in patients with the III group it was lower than the control values by 27 % ($p < 0,001$) with a significant difference in the indices between the groups ($p < 0,001$). Time XIIa-dependent fibrinolysis in patients with AH II stage in combination with CHD was 2,5 times longer than the control values ($p < 0,001$), and when combined CHD with AH III stage – in 4,4 times ($p < 0,001$). There was also a significant difference between the groups compared (75 %, $p < 0,001$).

The next stage of the work was the study and comparison of the state of plasma hemostasis in patients with hypertension, as well as in the combination of CHD and AH (I, II group).

In the study of soluble fibrin-monomer complexes, it was found that in patients in group I, this figure exceeded the control value by 2 times, and in the group of patients with CHD with concomitant AH (II group) - was 2,75 times higher ($p < 0,001$). The fibrinogen content in both groups was almost the same. Thus, in patients of both studied groups, high content of soluble fibrin-monomer complexes proves the activation of fibrin formation, which did not depend on the content of fibrinogen. The inhibition of its own anticoagulant blood potential was revealed, as shown by a decrease in the activity of antithrombin III in 1,2 times and in 1,13 times in patients of both groups ($p < 0,05$). Instead, there was no significant difference between the groups in the protein C index.

The negative trend in changes in anticoagulating potential was deepened by significant inhibition of fibrinolytic activity of the blood, while the time of XIIa-dependent fibrinolysis in patients with AH was longer than the control values in 1,9 times ($p < 0,001$), and with the combination of CHD and AH - in 2,5 times ($p < 0,001$).

The connection of MAU and the state of platelet-plasma hemostasis in patients with AH was evaluated in 113 patients (I, II and control group). It was found that in the group of patients with AH with concomitant MAU ($n=41$) there was a significant increase in the content of soluble fibrin-monomer complexes, which was not only more than the control values in 3,5 times, but also by 47,6 % is higher ($p < 0,001$) for the group of patients without MAU ($n=58$), which may indicate a significant activation of the last link coagulation of blood - fibrin formation. It should be noted that these changes occurred on the background of practically identical fibrinogen content in both groups studied, so they could not depend directly on the content of fibrinogen, but were determined, in particular, by the activation processes of the last link of hemocoagulation. Significant changes occurred in fibrinolytic activity in the two studied groups. Thus, XIIa-dependent

fibrinolysis as in the presence of MAU ($20,41 \pm 3,58$ min. vs. $8,64 \pm 0,65$ min.; $p < 0,001$) and without MAU ($38,95 \pm 10,4$ min. vs. $8,64 \pm 0,65$ min., $p < 0,001$) was much longer than control without significant intergroup difference ($p > 0,05$).

The pronounced changes also occurred in the system of natural anticoagulants. However, these changes were statistically significant in relation to the control group only in the group of patients with AH with MAU, and in the group of patients with AH without MAU, they did not differ significantly from the control group. Antithrombin III showed significant inhibition of its activity in the group of patients with MAU – 29 % in relation to the control group and 23 % in relation to the group of patients without MAU ($p < 0,01$). Similar changes were observed in the system of the protein C. Thus, the protein C activity in the MAU group was $0,85 \pm 0,05$, which was 16 % less than the control group ($p < 0,05$) and 20 % less for the comparison group ($p < 0,05$).

Analysis of induced platelet aggregation allowed to detect a significant decrease in aggregation induced by adenosine diphosphate and arachidonic acid ($p < 0,05$) in the groups of patients under examination. However, collagen and adrenaline-induced aggregation did not differ significantly from the control group ($p > 0,05$).

To determine and justify the role of MAU as an independent predictor of atherothrombotic complications in patients with AH (patients I, II and III group), we analyzed the risks of acute coronary syndrome and acute cerebrovascular accident (ischemic type) during the year of observation.

Among these ischemic complications, the presence of MAU only affected the onset of acute coronary syndrome, increasing the probability of its development by 5,5 times ($p < 0,05$). The emergence of acute cerebrovascular accident was not associated with the presence of MAU.

Further analysis was conducted in patients who developed acute coronary syndrome. We analyzed the influence of anamnestic factors on the probability of development of acute coronary syndrome in this category of patients. The impact of the duration of the disease, the presence of an acute myocardial infarction and

acute cerebrovascular accident, as well as demographic factors such as sex and age, were evaluated. It was found that among the selected risk factors, the probability of development of acute coronary syndrome in the cohort of patients with MAU was associated with the presence in anamnesis of acute myocardial infarction, which increased the risk of developing acute coronary syndrome by 7,6 times ($p=0,005$).

In addition, in this group of patients, that is, in those who developed acute coronary syndrome (patients with AH with MAU), we analyzed the changes in the indicators of the system of hemocoagulation at the start of the study. Was revealed that the most prognostic value was the increase in the content of soluble fibrin-monomeric complexes $> 4 \times 10^{-2}$ g/l and a decrease in the antithrombin content < 40 %. The indicated values were associated with an increase in the probability of development of acute coronary syndrome by 5,69 times with the increase in the content of soluble fibrin-monomeric complexes ($p<0,05$) and 6,4 times with a decrease in the antithrombin content ($p<0,05$). The degree of spontaneous aggregation > 10 % in 5,41 increased the risk of developing acute coronary syndrome ($p<0,05$). Other analyzed blood coagulation parameters, which were selected to characterize the state of all haemocoagulation units, were not associated with the occurrence of acute coronary syndrome.

Scientific novelty of the obtained results. In dissertation work for the first time integrated indicators of platelet and plasma hemostasis in patients with CHD with AH have been investigated in a complex way, and the peculiarities of their changes depending on the stage of AH and the presence of the MAU have been determined.

For the first time shown that the presence of MAU in patients with combined CHD and AH accompanied by a significant inhibition of the anticoagulant potential both through antithrombin III, and protein C, and is associated with increasing content of soluble fibrin-monomeric complexes, which reflects activation fibrin formation in this category of patients.

Is profound scientific evidence that the presence of MAU in patients with

AH associated with an increase in cardiovascular risk, particularly of acute coronary syndrome. In this case, the probability of the development of acute coronary syndrome without elevation of the segment ST in these patients increases with the presence acute myocardial infarction in anamnesis, as well as changes in the system of hemocoagulation, among which the most prognostic value have the level of spontaneous platelets aggregation, antithrombin III and increasing the content of soluble fibrin-monomeric complexes.

First demonstrated in patients with AH stage III lower sensitivity to the treatment with acetylsalicylic acid, which is manifested in the prevalence of spontaneous and induced platelet aggregation by arachidonic acid and epinephrine – 2,5, 3,3 and 2,2-times ($p < 0,05$) respectively in relation to patients with AH II stage.

The practical value of the results. Substantiated feasibility determination in patients with CHD and AH indicators of spontaneous platelet aggregation and platelet aggregation induced by arachidonic acid and epinephrine, which are more fully characterize the functional state of platelet hemostatic level. It is suggested in patients with CHD in combination with AH III stage in order to control the effectiveness of antiplatelet therapy, in particular acetylsalicylic acid, to include the determination of platelet aggregation induced by arachidonic acid, and to control thrombophilic risk - the determination of the content of soluble fibrin-monomeric complexes, the activity of the protein C system and fibrinolysis. It is substantiated during the examination of patients with CHD with AH and associated MAU to determine the degree of spontaneous platelet aggregation, the level of antithrombin III and the content of soluble fibrin-monomeric complexes, which have the greatest predictive value for the development of acute coronary syndrome in this category of patients.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, platelet-plasma hemostasis, microalbuminuria.

Список публікацій здобувача:

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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	17
Вступ	18
Розділ 1 Огляд літератури. Стан тромбоцитарно-плазмового гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіпертонічною хворобою	25
1.1 Поширеність ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Характеристика та визначення мікроальбумінурії	25
1.2 Система гемостазу та її патологічні зміни у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою	31
1.3. Зв'язок мікроальбумінурії, як прояву ендотеліальної дисфункції, з гемостазіологічними змінами	40
1.4. Мікроальбумінурія як фактор ризику серцево-судинних ускладнень	44
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	49
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	49
2.2 Методи дослідження	57
2.3 Методи статистичної обробки результатів	64
Розділ 3 Особливості змін плазмового та тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця та гіпертонічну хворобу II та III стадії	66
3.1 Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії	66
3.2 Зміни активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії	71

Розділ 4 Вплив супутньої ішемічної хвороби серця на стан плазмової ланки системи гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	76
Розділ 5 Зв'язок мікроальбумінурії та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії	83
5.1 Стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з супутньою мікроальбумінурією	83
5.2 Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з супутньою мікроальбумінурією	87
Розділ 6 Вплив мікроальбумінурії на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	90
Розділ 7 Аналіз і узагальнення результатів дослідження	97
Висновки	113
Практичні рекомендації	115
Список використаних джерел	116
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	136
Додаток Б Апробація результатів дисертації	138
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації	139

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія		
АДФ	-	аденозиндифосфат		
АК	-	арахідонова кислота		
АКС	-	альбумін-креатинінове співвідношення		
АСК	-	ацетилсаліцилова кислота		
АТ	-	артеріальний тиск		
АТ III	-	антитромбін III		
АЧТЧ	-	активований частковий тромбoplastиновий час		
БдТП	-	бідна тромбоцитами плазма		
ГІМ	-	гострий інфаркт міокарда		
ГКС	-	гострий коронарний синдром		
ГПМК	-	гостре порушення мозкового кровообігу		
ГХ	-	гіпертонічна хвороба		
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція		
ЗТП	-	збагачена тромбоцитами плазма		
ІХС	-	ішемічна хвороба серця		
МАУ	-	мікроальбумінурія		
НС	-	нормалізоване співвідношення		
ПС	-	протеїн С		
ПТІ	-	протромбіновий індекс		
РФМК	-	розчинні фібрин-мономерні комплекси		
ССЗ	-	серцево-судинні захворювання		
ТЧ	-	тромбіновий час		
Фг	-	фібриноген		
ХЗФ	-	Хагеман-залежний	фібриноліз	(XIIa-залежний фібриноліз)
ШКФ	-	швидкість клубочкової фільтрації		

ВСТУП

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 [1, 2]. За даними офіційної статистики в Україні зареєстровано понад 10 млн. хворих на АГ, що складає третину дорослого населення країни [3]. АГ пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ІХС та часто з нею поєднується [4-7]. 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 [8].

Незважаючи на великий обсяг наукових досліджень, більшість аспектів патогенезу есенціальної АГ, особливо при її поєднанні з ІХС, залишаються остаточно не з'ясованими [9]. 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 ГХ [10].

Останнім часом особлива увага приділяється стратифікації факторів ризику при ГХ. Одним із найбільш несприятливих серед них є МАУ – важливий маркер ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних [11, 12]. Про це свідчить тісна залежність МАУ від ураження основних органів-мішеней при АГ [13]. 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 [14]. Крім цього, МАУ визнана найбільш ранньою (доклінічною) ознакою ураження нирок при АГ [15].

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 [16]. У свою чергу, в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів визначено, що скринінг на наявність МАУ необхідно проводити всім хворим з АГ високого ризику, і в першу чергу пацієнтам, що страждають на цукровий діабет або мають захворювання нирок та підвищений артеріальний тиск (АТ) [17].

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 [18-20]. 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 з 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.

Для вирішення вказаної мети були поставлені такі **завдання 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 (АКС);

коагулологічні – тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), визначення вмісту РФМК та Фг, часу ХЗФ, концентрації АТ III та нормалізаційного співвідношення (НС) ПС; агрегометрія – для оцінки ступеня спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів із додаванням АК, 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 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 ГКС, проте не відіграє ролі як незалежний предиктор у виникненні таких ускладнень, як транзиторна ішемічна атака та ішемічний інсульт. При цьому вірогідність розвитку ГКС у цих пацієнтів збільшується за наявності в анамнезі ГІМ, 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 даній 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», кардіологічного відділення КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, міської лікарні №4 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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СТАН ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У
ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

1.1 Поширеність ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.
Характеристика та визначення мікроальбумінурії

АГ та ІХС є найбільш поширеними хронічними незапальними захворюваннями. АГ - одна з причин ІХС та цереброваскулярних хвороб [1]. В Україні в структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу АГ посідає перше місце. Згідно даним літератури, у кожній третій дорослій людині відмічається підвищений АТ. За даними офіційної статистики, в 2017 році в Україні зареєстровано більше 10 млн. хворих на АГ, що складає третину дорослого населення [21]. У структурі смертності українців - 61,2 % належить саме серцево-судинним захворюванням (ССЗ) [5], зокрема внесок ІХС складає 71,1 %.

АГ є однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології. Пов'язано це з тим, що в останні роки зростає захворюваність та поширеність соціально значущих хвороб системи кровообігу: атеросклерозу, АГ, ІХС. Високу смертність зумовлюють ускладнення перебігу АГ – ГІМ, серцева недостатність, ниркова недостатність та мозковий інсульт. Для терапії таких пацієнтів слід враховувати всі фактори, які можуть вплинути на перебіг захворювання, а саме ступінь атеросклеротичного ураження судин, ураження органів-мішеней, ризик тромботичних подій [22].

Незважаючи на великі досягнення медичної науки в галузі кардіології, появу сучасних методів діагностики та лікування, показники смертності,

частота виникнення АГ залишаються високими. У зв'язку з цим великої актуальності набуває вивчення та модифікація факторів ризику [23-25].

Діагноз і лікування артеріальної гіпертензії повинні залежати від кількісного визначення сумарного або загального серцево-судинного ризику. Лише невелика частина хворих на АГ мають підвищений артеріальний тиск як єдину ознаку захворювання [26]. Більшість має додаткові серцево-судинні фактори ризику, які пов'язані з АТ і метаболізмом та підсилюють дію один одного [5].

Основним завданням лікування артеріальної гіпертензії за Європейськими та Американськими рекомендаціями є не тільки досягнення цільового рівня артеріального тиску, але й запобігання ураженню органів-мішеней [27, 28]. Інтенсивність терапевтичного підходу, стратегія антигіпертензивного та інших видів комплексного лікування повинні бути диференційовані відповідно до сумарного серцево-судинного ризику [29-31].

Для визначення оптимальних підходів до ведення пацієнтів з поєднанням ІХС і АГ необхідно порівняти існуючі стандарти лікування обох захворювань [28, 32]. Найбільш доцільно застосовувати підходи, які можуть мати сприятливий вплив: знижувати рівень АТ, запобігати ішемії та стенокардії, покращувати якість життя хворих, зменшувати шанси тяжких ускладнень – ГІМ та мозкового інсульту [33]. Дослідження показують, що незалежно від типу лікування, у хворих на ІХС в поєднанні з АГ частота серцево-судинних ускладнень різко зменшується із зниженням АТ [34].

Факторами ризику є, зокрема, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, мікроальбумінурія, гіперінсулінемія, цукровий діабет 2-го типу [35, 36]. При вивченні впливу традиційних предикторів, виявлено пряму кореляцію із рівнем артеріального тиску, дисліпідемією тощо, що суттєво при наявності ІХС. У пацієнтів з ІХС та дисліпідемією виявлено, що ризик розвитку тромбозів в 4 рази вище [37-45].

Регулювання рівня АТ – складний біологічний процес, в якому приймають участь різні органи і системи. Особливу роль відіграють нирки,

які контролюють об'єм і розподіл циркулюючої рідини в організмі, а також активно впливають на тонус судин [46]. Функції серця і нирок тісно пов'язані. Циркуляція крові визначається тонусом судин і обсягом плазми, регульованими нирками, на роботу яких у свою чергу впливає гемодинаміка, сформована серцем [47]. Зниження функції нирок істотно відображається на контролі артеріального тиску, сприяючи розвитку або поглибленню гіпертензії. З іншого боку, нирки є органом-мішенню при АГ [46]. В багатьох роботах показано, що залучення нирок в патологічний процес при серцево-судинних захворюваннях збільшує ризик не тільки розвитку хронічної ниркової недостатності, але й інших серцево-судинних ускладнень.

Часте поєднання захворювань серця і нирок пов'язано зі спільністю їх патогенезу і взаємним обтяженням [47-49]. Така взаємодія отримала назву кардіоренального синдрому. Практичні рекомендації з даного питання відображені в ряді міжнародних документів [50, 51]. Останнім часом спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих з хронічною хворобою нирок внаслідок артеріальної гіпертензії. В свою чергу, прогресування хронічної хвороби нирок та зниження функції нирок підвищує ризик серцево-судинних ускладнень [52, 53]. Термін кардіоренальний синдром був введений Р. Ledoux в 50-х роках ХХ століття, але не мав чіткого визначення і патогенетичного обґрунтування. Прогресивне взаємне поглиблення дисфункції серця і нирок також визначається як кардіоренальний континуум [54].

В даний час є загальновизнаною теорія єдиного серцево-судинного континуума, запропонована в 1991 р. V. Dzau і E. Braunwald, який характеризує безперервний ланцюг розвитку серцево-судинних захворювань, починаючи з факторів ризику, таких як АГ, цукровий діабет, дисліпідемія, що сприяють розвитку атеросклерозу коронарних артерій та ІХС, ремоделювання міокарда, збільшують шанси аритмічних подій і розвитку хронічної серцевої недостатності і в результаті летального наслідку. Виходячи з цього, в тактиці профілактики і лікування ССЗ важливе значення

надають ранньому виявленню хворих з високим ризиком смерті, а також можливості раннього антигіпертензивного лікування [17].

Результати численних досліджень останніх років підтвердили тісний взаємозв'язок ССЗ і хвороб нирок. В контексті серцево-судинного континууму зміни, що розвиваються в нирках на тлі АГ, також представляються як безперервний ланцюг - нирковий континуум: фактори ризику - термінальна хронічна ниркова недостатність - летальний наслідок. Інтерес до вивчення кардіоренальних взаємодій і їх ролі в патогенезі ССЗ визначається не тільки детальним розшифруванням значення ряду ключових нейрогормональних систем, перш за все ренін-ангіотензин-альдостеронової, а також натрій-уретичних пептидів, а й, що особливо важливо, профілактикою і прогнозом ССЗ і розвитку ниркової дисфункції [55, 56]. З цієї точки зору важливе значення надають ранній оцінці симптомів, що характеризують ініціальну стадію ураження нирок, обумовлену високим АТ у хворих з АГ, важливим показником чого є мікроальбумінурія [57, 58].

Відомо, що нирки відіграють важливу роль у регуляції системного АТ. На першому етапі незмінена нирка відповідає на закономірні, щоденні коливання АТ адекватно і стабілізуюче [59, 60]. Нирка вносить свій вклад у обмеження гіперволемії та гіперкінетичного синдрому, здійснюючи баростатичну функцію. Одночасно нирка регулює власний гомеостаз і захист від гіперперфузії, попереджаючи надмірну фільтрацію: за механізмом ауторегуляції зростає тонус афферентних артеріол клубочків. Однак можливості механізмів саморегуляції обмежені [61]. При частому підвищенні АТ дрібні артерії нирок, включаючи афферентні артеріоли, зазнають патологічних змін, які спричиняють зрив саморегуляції [62]. По мірі збільшення тривалості і частоти епізодів підвищеного АТ наростають структурні зміни стінки залучених судин, що призводить до підвищення опору надлишковому кровотоку [61]. Морфологічно в артеріолах та міждолькових артеріях спочатку визначається помірна гіпертрофія медії. При збільшенні тривалості перебігу нелікованої АГ гіпертрофія медії стає більш

вираженою і призводить до ригідності артеріол. Це сприяє безперешкодній передачі високого АТ на судини клубочків, що збільшує внутрішньоклубочковий тиск, який недостатньо контрольований реакцією афферентних артеріол. Підвищений внутрішньоклубочковий тиск пошкоджує поверхню ендотеліоцитів внаслідок підвищеного механічного навантаження і підвищення проникності базальних мембран капілярів клубочків для ліпідів та окремих білкових компонентів плазми. В результаті порушуються умови ультрафільтрації, наростає транскапілярний градієнт і виникає мікроальбумінурія [63]. Другий основний механізм потрапляння альбумінів в сечу - безпосереднє ураження ендотелію судин, в результаті якого гломерулярний бар'єр стає проникний для дрібнодисперсної (високоселективної) фракції білка – альбуміну [64]. Основною роллю ендотелія, як нейроендокринного органу, в нормі є забезпечення адекватної вазодилатації відповідно до потреб в кровопостачанні. Медіатори і нейрогормони діють через специфічні рецептори, розташовані на поверхні його клітин. Це призводить до посилення синтезу оксиду азоту і його дериватів: ендотеліальних факторів релаксації, а також простацикліну і ендотелій-залежного фактора гіперполяризації. При тривалому впливі факторів, наприклад таких як АТ, відбувається поступове виснаження і перекручення компенсаторної «діляючої» здатності ендотелію з розвитком вазоконстрикції і проліферації, тобто формується ендотеліальна дисфункція (ЕД) [62]. Як наслідок, відбувається посилення процесів фільтрації - гіперфільтрація – і збільшення надходження альбуміну в первинну сечу. Реабсорбція альбумінів в каналцях нефрона при формуванні вторинної сечі має певний поріг, і при його перевищенні альбуміни з'являються в сечі як наслідок збільшеної профільтрованої фракції і обмеженої можливості реабсорбції [14, 35].

Вже на ранніх стадія АТ можна виявити початкові зміни функціонального стану нирок – функціональні порушення ниркової гемодинаміки з розвитком клубочкової гіпертензії. В умовах її тривалого

існування розвиваються структурні зміни, які впливають на ниркові клубочки, судини й інтерстицій. Нефроангіосклероз призводить до зменшення клубочкового кровотоку, ішемії та загибелі частини клубочків. Адаптація інтактних нефронів з часом стає фактором прогресування нефропатії [65-68]. Маркером раннього ураження нирок є МАУ [14, 69-71].

У здорових людей екскреція білка з сечею складає менше 150 мг/дл, а екскреція альбумінів - менше 30 мг/дл. Швидкість екскреції альбумінів з сечею від 30 до 300 мг/добу (від 20 до 200 мкг/хв.) або АКС в межах 30 – 300 мг/г (США) і 2,5-30 мг/ммоль у чоловіків та 3,5-30 мг/ммоль у жінок (Європа) визначається як МАУ [17].

Залежно від початкового провідного механізму появи МАУ відмічається клубочкова гіперфільтрація (при хворобах нирок) або ендотеліальна дисфункція (при серцево-судинних захворюваннях). Однак диференціювати значущість внеску кожної зі складових досить складно, адже генез МАУ в короткі терміни стає змішаним [14].

Клубочковий фільтраційний бар'єр пропускає білки в залежності від їх молекулярної маси, розміру і заряду. Швидкість екскреції альбумінів з сечею в значній мірі залежить від віку, а також від маси тіла і рівня АТ. Підвищена екскреція альбумінів частіше зустрічається у осіб похилого віку [72].

Екскреція альбумінів з сечею коливається протягом доби в широкому діапазоні – в нічний час вона на 30-50 % менше, ніж вдень та значно збільшується при підвищеному споживанні білків з їжею, після важкого фізичного навантаження, у хворих з інфекцією сечовивідних шляхів і серцевою недостатністю, а також деякими іншими захворюваннями [73].

Важливим і актуальним на сьогоднішній день є вивчення перебігу ішемічної хвороби серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою і мікроальбумінурією, враховуючи значну поширеність даних захворювань в Україні та спільні механізми прогресування. В керівництвах по веденню хворих на гіпертонічну хворобу навіть клінічно незначущі порушення функції нирок представлені як важливі показники стратифікації ризику, та з

цієї точки зору наявність мікроальбумінурії чи зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) вважається фактором високого серцево-судинного ризику. Таким чином, дослідження мікроальбумінурії у хворих на гіпертонічну хворобу являє собою важливий об'єкт наукового дослідження, що дозволить в подальшому проводити адекватну медикаментозну терапію.

1.2 Система гемостазу та її патологічні зміни у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Перебіг захворювань серцево-судинної системи тісно пов'язаний із станом системи гемостазу. Однією із спільних ланок патогенезу ГХ та ІХС є зміни в системі гемокоагуляції, пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та впливом продуктів перекисного окислення як на початкову (судинно-тромбоцитарну) ланку системи згортання крові, так і на синтез окремих прота антикоагулянтних сполук [74, 75]. Прогресування ураження органівмішеної при ГХ та розвиток ускладнень асоціюються із поглибленням розладів з боку всіх ланок гемостазу, що за наявності супутньої ІХС значно погіршує тромбофілічний ризик та збільшує вірогідність тромботичних ускладнень [33, 76, 77]. При дослідженні показників гемостазу у хворих на ІХС, виявлено активацію тромбоцитарно-судинної та плазмової ланки [78-80]. Крім цього, наявна при даній патології ЕД і оксидативний стрес несприятливо впливають на клініко-гемодинамічні показники і прогноз життя хворих [81, 82].

Система гемостазу забезпечує відносну стабільність внутрішнього середовища організму, збереження рідкого стану крові в межах кровоносних судин, швидке утворення локальних тромбів в зоні пошкодження стінки судини і їх розчинення після відновлення пошкодженої ділянки. Система гемостазу включає чинники та механізми, які забезпечують тромбоутворення та коагуляцію білків крові – згортання крові; зумовлюють блокаду або гальмування коагуляції білків плазми і процес тромбоутворення -

протизгортуюча система крові; реалізують процеси лізису фібрину – фібринолітична система [78, 79].

Біологічна роль системи гемостазу полягає у забезпеченні оптимальних реологічних властивостей крові, а також реалізації процесу гемокоагуляції, адгезії, агрегації і активації формених елементів крові з утворенням тромбу при пошкодженні стінок судин або серця. Це запобігає або зменшує втрату крові організмом [83, 84].

Традиційно процес гемостазу розділяється на послідовні взаємодоповнюючі етапи: локальна вазоконстрикція і утворення тромбоцитарної пробки (первинний гемостаз), активація утворення тромбіну, яка закінчується утворенням фібрину (вторинний гемостаз) і розчинення тромбів (фібриноліз), що забезпечує прохідність після регенерації стінки судини. Ці етапи відбуваються швидше паралельно, ніж послідовно і багато в чому регулюються одним ферментом – тромбіном [85-87]. Тромбін був відкритий як фермент, що утворює фібрин – структурну основу тромбу. Крім безпосередньої участі в процесах згортання, протизгортання і фібринолізу, тромбін виконує ряд інших функцій – регуляція проникності і тонуусу судин, проліферації і міграції клітин, процесів запалення і регенерації тканин [73, 88, 89].

Пусковим сигналом для згортання крові служить пошкодження кровоносної судини. Клітини практично всіх тканин організму, за виключенням ендотелію і клітин крові, експресують особливий трансмембранний білок - тканинний фактор. Тому в нормі тканинний фактор не контактує з кров'ю. Однак будь-яке пошкодження ендотелію призводить до того, що плазма крові вступає в контакт з клітинами, що несуть тканинний фактор. У плазмі постійно присутній фактор VIIa - серинова протеаза, яка сама по собі майже не володіє ферментативної активністю. Однак, коли фактор VIIa зв'язується з тканинним фактором, що вийшов, комплекс зовнішньої тенази набуває потужну ферментативну активність і здатність активувати фактори IX і X. Ці події і запускають процес згортання крові.

Каскад реакцій згортання крові складається з серинових протеїназ. Ці трипсин-подібні білки здатні активувати один одного шляхом специфічного розщеплення в певних місцях. В результаті активації неактивні фактори набувають ферментативну активність. Останнім і головним ферментом в каскаді є тромбін [90].

Протизгортуючі механізми грають головну роль в підтримці рідкого стану крові та обмеженні процесів тромбоутворення [91]. До клітинних компонентів, які забезпечують підтримання крові в рідкому стані в циркуляції, насамперед, належать клітини ретикулоендотеліальної системи та гепатоцити, які специфічно видаляють активовані фактори згортання крові і фібриноген без впливу на їх попередники. Гуморальний компонент складається з фізіологічних антикоагулянтів, які тим чи іншим шляхом інактивують (інгібують) активні фактори згортання крові [79]. Важливими фізіологічними антикоагулянтами, що блокують основні шляхи тромбоутворення, є антитромбін III і протеїни C та S [91].

Фібриноліз – процес протеолітичного розщеплення фібрину, спрямований *in vivo* на розчинення згустків або тромбів і відновлення порушеного кровотоку. Фібринолітична система крові утворює складний комплекс взаємопов'язаних біохімічних реакцій, що протікають переважно на поверхні волокон фібрину, які утворюють структурну основу гемостатичних згустків і obturaційних тромбів. Основний фермент в процесі лізису фібрину - плазмін, серинова протеаза, що утворюється з неактивного попередника плазміногену під дією білків і ферментів, які з'являються в крові і / або активізуються при різних патологічних процесах. Крім фібрину, плазмін розщеплює інші білки і тому бере участь в різних біологічних процесах, крім гемостазу і тромбозу [92].

На противагу фібринолізу існує інгібіторна система, найважливішими компонентами якої є інгібітори тканинного активатора плазміногену - PAI-1 і PAI-2, антиплазмін і інгібітори трансформації плазміногену в плазмін. Більш

слабку інгібіторну дію мають α_2 -макроглобулін, С1-естеразний інгібітор, антитрипсин, антитромбін III та ін. [79].

Вивченню особливостей гемостазу при артеріальній гіпертензії та ішемічній хворобі серця присвячено чимало досліджень. У пацієнтів з ускладненим перебігом ГХ в поєднанні з ІХС відбувається активація системи гемостазу, зміни в коагуляційній ланці гемостазу, які проявляються гіперкоагуляційним станом, гіперфібриногенемією, активацією внутрішньосудинного згортання з наступним фібринолізом, значним підвищенням рівня фактору Віллебранда – маркера пошкодження ендотелію, D-димеру, збільшенням спонтанної та АДФ-індукованої агрегації, зменшенням часу агрегації. Характерними особливостями змін плазмового гемостазу є підвищення рівня фібриногену плазми, зниження активності фібрин стабілізуючого фактору та активності протеїну С [10, 93-96].

Зміни в системі гемостазу сприяють дестабілізації атеросклеротичних бляшок і появі емболів, це підвищує ризик виникнення гострих серцево-судинних і цереброваскулярних ускладнень, які визначають подальший перебіг захворювання, та можуть призвести до інвалідизації та летальних наслідків [91].

Порушення системи гемостазу можна розподілити на 3 групи: посилення згортання крові і тромбоутворення – гіперкоагуляція і розвиток тромботичного синдрому; зменшення згортання крові і тромбоутворення – гіпокоагуляція і розвиток геморагічних синдромів; фазне порушення стану системи гемостазу- тромбогеморогічний синдром [97].

Тромбофілія представляє собою патологічний стан, викликаний комбінацією постійних і / або тимчасових факторів ризику, реалізованих розвитком тромбозу (тромбозів), об'єктивні відомості про який (яких) можуть бути отримані в даний момент або за даними індивідуального анамнезу [98]; особливість організму, яка визначає його підвищену схильність до формування внутрішньосудинних тромбів в звичайних ситуаціях, при відсутності інших захворювань [32].

Основні причини тромботичного синдрому: пошкодження стінок судин і серця (наприклад, при їх механічному травмуванні, атерогенезі, васкулітах, ангіопатіях у пацієнтів з цукровим діабетом); патологія формених елементів крові (наприклад, гемоліз еритроцитів, тромбоцитопатії, надмірне підвищення адгезії і агрегації тромбоцитів і еритроцитів); дисбаланс в системі гемостазу, що проявляється абсолютним або відносним переважанням ефектів прокоагулянтів; недостатність ефектів антикоагулянтних і фібринолітичних факторів (наприклад, при системному атеросклерозі, ЦД, ГХ, шоківих станах) [97].

Голландський вчений F. Rosendaal виділяє наступні тромбофілії – сильні: дефіцит антитромбіну, протеїну С, протеїну S, мутація Лейден, протромбін 20210A, гомоцистинурия, антифосфоліпідний синдром; помірні: високий рівень факторів FVIII, FIX, FXI, високий рівень протромбіну, гіпергомоцистеїнемія, гіперфібриногенемія, фактор XIII val34leu; можливі: низький рівень інгібітора тканьового фактора, високий рівень інгібітора протеїну С, високий рівень TAFI, гіпофібриноліз, дисфібриногенемія, не 0-група крові, зниження рівня протеїну Z та інгібітора Z-залежної протеази, високий рівень фактора Віллебранда [32].

На сьогоднішній день стратегія діагностики порушень у системі згортання крові базується на комплексному аналізі всіх ланок регуляції гемостазу. Даний аналіз складається з оцінки реологічних властивостей крові, адгезії і агрегації тромбоцитів та показників реактивності судинної стінки (ендотелій- і адренозалежна регуляція) [99]. За наявності патологічних процесів, при яких відбуваються порушення гемостазу, ключова роль належить показникам функціонального стану тромбоцитів: спонтанна і індукована агрегація, метаболічний гомеостаз тромбоцитів, рівень фактора Віллебранда. Аналізуючи плазмову коагуляцію необхідно комплексно враховувати механізми реалізації зовнішнього і внутрішнього шляхів. Одночасно з цим варто проводити оцінку стану антикоагулянтної ланки гемостазу та системи фібринолізу [84, 92].

Система гемостазу ефективно працює лише за умов синхронної активації тканинних факторів і судинної стінки, а також функціонування тромбоцитів та коагуляційної здатності крові. Тромбоцити мають одну з головних ролей у системі гемостазу [80, 89].

При прогресуванні атеросклеротичного процесу відмічається посилення адгезії та агрегації тромбоцитів, їх внутрішньосудинної активності, тим самим порушуються механізми функціонування кров'яних пластинок. На даний час визначено, що функціональна активність тромбоцитів залежить від рН середовища, інтенсивності транспорту Ca^{2+} , K^{+} і Na^{+} , активності ряду ферментів [78, 97]. Прогресування ГХ, важкість її перебігу корелює з підвищенням концентрації фібрину і продуктів його розпаду. Ці параметри є інформативними для лабораторної діагностики особливого типу порушень згортання крові, при якому з появою у кровотоці тромбіну переривається перетворення Фг в фібрин на стадії розчинного фібрин-мономеру і відбувається утворення дрібних тромбоцитарних і фібринових згустків у мікроциркуляторному руслі [100]. Роль Фг в розвитку серцево-судинних ускладнень може бути зумовлена тим, що він в значній мірі визначає в'язкість плазми, бере участь в адгезії клітин, агрегації тромбоцитів, проникає в атеросклеротичні бляшки, де перетворюється в фібрин, зв'язуючий тромбін і стимулюючий міграцію та проліферацію гладком'язових клітин і моноцитів. В залежності від місця утворення (артеріальні чи венозні), структура і склад тромбів істотно відрізняються, але їх формування і стабілізація в значній мірі залежать від утворення тромбіну [83, 101].

Основним фізіологічним активатором згортання крові визнаний тканинний фактор, що постійно експресується клітинами стінки судин, які в нормі з кров'ю не контактують. Пошкодження ендотелію відкриває доступ плазмових факторів згортання до цих клітин. Тромбін, який утворюється в результаті цих реакцій, далі посилює своє утворення тільки в зоні пошкодження стінки судини. Тромбоцити відіграють важливу роль в

посиленні утворення тромбіну. Реакція посилення утворення тромбіну контролюється антитромбіном і системою ПС. Від кількості утвореного тромбіну залежить механічна і протеолітична стабільність фібрину. Доведено, що АГ супроводжується порушеннями реологічних властивостей крові. При цьому існує прямий кореляційний зв'язок між рівнем АТ і ступенем гіперв'язкого синдрому. Активація тромбоцитів призводить до гіперпродукції тромбоксану А₂, яку розглядають як суттєвий фактор ініціації гіпертензії [102-106].

Індуктори агрегації призводять до зміни форми тромбоцитів, утворюються псевдоподії та відбувається адгезія. Спонтанна агрегація тромбоцитів зумовлена збільшенням здатності тромбоцитів до агрегації та зміною складу плазми. У осіб різних вікових груп існує специфічність механізмів гемостазу [107, 108].

АГ сприяє розвитку атеросклеротичних ускладнень у зв'язку з підвищенням проникності судинної стінки, гіперплазією внутрішньої оболонки артерій, схильності до спазму судин, тенденцією до активації зсідуючих і пригніченню протизсідуючих компонентів крові. Підвищений АТ є одним з найсильніших факторів пошкодження артеріальної стінки. Існує чіткий зв'язок між підвищеним систолічним та діастолічним АТ і частотою серцево-судинних ускладнень, більша частина з яких безпосередньо пов'язана з атеросклеротичним пошкодженням коронарних артерій [5]. Доведено, що в розвитку АГ, ІХС та атеросклерозу є спільні патогенетичні чинники. Це підвищення активності симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, ЕД, активність ангіотензину. Відомо, що при пошкодженні ендотелію судинної стінки відбувається оголення адгезивних білків ендотелію і стимуляція тромбоцитів. Рання діагностика порушень системи гемостазу за допомогою доступних та інформативних методів допомагає визначити сумарний ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із АГ [109-112].

Для виявлення підвищеної активності згортання крові застосовуються скринінгові тести. Завдяки прогресу в методах дослідження, сьогодні, вимірюючи рівень відповідних маркерів, можна визначити активацію практично будь-якої із реакцій системи гемостазу. Але найбільш інформативними для клінічної практики є маркери, що відображають утворення фібрину, отже включення визначення фібриногену в перелік скринінгових тестів визначається тим, що він є фактором ризику ССЗ [113, 114].

Велику прогностичну цінність серед показників тромбоцитарного гемостазу має показник АДФ-індукованої агрегації, який слід використовувати як скринінг пацієнтам з АГ без доплерографічного дослідження судин. Наявність атеросклеротичного ураження судин у хворих на АГ проявляється підвищенням АДФ-індукованої агрегації та збільшенням часу агрегації, підвищенням вмісту Фг у плазмі крові з одночасним зниженням активності АТ ІІІ, що призводить до збільшення вірогідності тромбоутворення [85, 115-119].

Високу прогностичну цінність серед показників плазмового гемостазу та системи фібринолізу мають показники рівня ПС та активності фібрин-стабілізуючого фактору. Порушення систем коагуляційного гемостазу у вигляді підвищення прокоагуляційної та зниження антикоагуляційної і фібринолітичної активності дає змогу виявити у пацієнтів з ГХ І та ІІ стадії наявність скритої тромбофілії, що з прогресуванням захворювання та за відсутності відповідних лікувальних заходів може призвести до розвитку небезпечних ускладнень з боку серця, судин, головного мозку [37, 120, 121]. Описані випадки виникнення тромботичної мікроангіопатії на фоні ГХ з високими цифрами АТ, що супроводжувалось пошкодженням нирок на фоні тромбоцитопенії [122].

В останні роки досягнуто значних успіхів в антитромботичній, зокрема, антиагрегантній терапії. Раннє виявлення порушень системи зсідання крові у

пацієнтів з АГ дає можливість стратифікувати хворих високого ризику розвитку тромботичних ускладнень та оптимізувати комплексне патогенетичне лікування [123, 124]. При вивченні властивості згустку фібрину в плазмі крові у пацієнтів із ГХ на фоні базової антигіпертензивної терапії виявлено посилення лізису фібринового згустку залежно від нормалізації цифр АТ [125].

Підвищення рівню Фг в плазмі крові та активація коагуляційних процесів підвищують ризик виникнення серцево-судинних захворювань. Проведено скринінг рівнів протромбінового часу, часу часткового тромбoplastину, Фг, АТ III у пацієнтів з ГХ та у осіб з нормальним рівнем АТ. Рівні фібриногену корелювали із пошкодженням органів-мішеней (зокрема МАУ), не залежно від віку, рівня АТ та наявності інших факторів ризику. А підвищення рівнів Фг у хворих з ГХ може сприяти розвитку атеросклеротичного процесу у даного контингенту пацієнтів [126].

Підвищення активності тромбоцитів асоціюється з розвитком та тяжкістю ураження органів-мішеней у пацієнтів з ГХ. Виявлено зміни каротидних артерій (при вивченні гемостатичних маркерів жорсткості сонних артерій) у пацієнтів з ГХ. При зниженні фібринолітичної активності виникають ранні зміни артеріальних судин на фоні підвищеного АТ, що може бути предиктором подальшого розвитку серцево-судинних ускладнень [127, 128].

Незважаючи на велику кількість досліджень щодо змін гемокоагуляції при ізольованому перебігу ГХ та ІХС, даних стосовно особливостей стану різних ланок системи згортання крові при їх поєднанні недостатньо, а порівняння активності тромбоцитарної, згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної складових залежно від стадії гіпертонічної хвороби практично відсутні.

1.3 Зв'язок мікроальбумінурії, як прояву ендотеліальної дисфункції, з гемостазіологічними змінами

Мікроальбумінурія – симптом, який характеризується наявністю альбумінів в сечі, внаслідок підвищеної втрати альбуміну із плазми крові через ендотелій. У великих популяційних дослідженнях було встановлено, що наявність МАУ пов'язана з підвищеними концентраціями С-реактивного білка у плазмі крові (вимірюється за допомогою високочутливих аналізів), що відповідає думці, що МАУ відображає системну дисфункцію ендотелію, опосередковану запальними процесами [129].

У хворих на ГХ збільшення резистентності судин нирок призводить до прогресивного зниження ниркового кровотоку, а, отже, і зменшення ШКФ. Ці зміни викликають активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Підвищення рівня ангіотензину II сприяє звуженню еферентної артеріоли, підвищення тиску всередині клубочка, збільшення проникності клубочкового фільтра. Таким чином, компенсаторні механізми, спрямовані на підтримку постійної ШКФ, служать причиною підвищення внутрішньоклубочкового тиску, яке, в свою чергу, пошкоджує ендотелій і порушує цілісність клубочкового фільтра [62].

Вибіркова проникність клубочків зумовлена тришаровим фільтром і сильним поліаніонним зарядом базальної мембрани і фільтраційних щілин. Одним з основних компонентів базальної мембрани є глюкозоаміноглікани. Деякі автори пояснюють погіршення функціонування «електричного фільтра» і збільшення проникності зниженням синтезу і / або втратою протеогліканів з базальної мембрани, що призводить до посилення фільтрації білка - виникнення МАУ [62]. Втрату альбуміну з сечею можна пояснити також наступним чином. При збільшенні рівня ангіотензину II відбувається спазм виносної артеріоли, в результаті чого петлі клубочків переповнюються кров'ю, які починають тиснути на ніжки подоцитів, видозмінюючи електростатичний заряд, який дорівнює заряду молекули альбуміну. Заряд

падає, альбумін не відштовхується і починає потрапляти у великій кількості в первинну сечу [130].

Ендотеліальна дисфункція безпосередньо пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику. Ендотелій був описаний як бар'єр «целофанового типу», який відділяє кров від навколишніх тканин. Хоча ендотелій має товщину менше 0,2 мкм, він складається з 1 до 6×10^{13} ендотеліальних клітин із загальною площею 4000-7000 м² і вагою приблизно 1 кг в організмі людини. Ендотелій описується як динамічний орган, який регулює своє оточення та реагує на зовнішні стреси. Деякі функції ендотелію включають регулювання судинного тонуусу, клітинну адгезію, проліферацію гладком'язових клітин та запалення стінок судини. Крім того, ендотелій служить гемокомплексним шаром, який допомагає підтримувати кровообіг і регулювати систему згортання крові [131, 132]. Ендотеліальні клітини відіграють ключову роль у гемостазі та тромбозі. Судинний ендотелій впливає не тільки на три класично взаємодіючих компоненти гемостазу: судини, тромбоцити крові та коагуляційну і фібринолітичні системи плазми, а також на запалення та репарацію тканин. Два основні стани ендотелію можуть бути диференційовані і визначаються як анти- та протромботичний стан [133]. Функція ендотеліальної клітини модулюється групою біологічно активних молекул, зокрема тромбіном, вазоактивними амінами та цитокінами. Механізм та селективність ефектів цих молекул відрізняються, і різниця може мати важливі фізіологічні наслідки [134].

Основна роль в організмі людини ендотелію є підтримання гомеостазу шляхом регуляції рівноваги протилежних процесів [131]. Наукові дослідження за останні 30 років вказують на те, що властивості ендотелію здатні регулювати фізіологічний баланс гемостазу/фібринолізу, і що порушення ендотелію може призвести до численних патофізіологічних розладів первинного та вторинного гемостазу, фібринолізу та репарації тканин [133].

Ендотелій запобігає контакту крові з субендотеліальними структурами, що володіють вираженими прокоагулянтними властивостями, інтактний ендотелій не володіє прокоагулянтною активністю, синтезує і виділяє в кров або презентує на своїй поверхні речовини, які запобігають коагуляції, адгезії та агрегації тромбоцитів і спазму судини. Ендотелій має високу тромборезистентність та забезпечує підтримання крові у рідкому стані [132].

Коагуляція крові поділяється на три фази: ініціювання, посилення та поширення. Ініціювання відбувається при пошкодженні судин, в результаті чого відбувається активація ендотелію, що складається з активованих ендотеліальних клітин, і впливу субендотеліальних клітин, що включає, серед інших, гладком'язові клітини та фібробласти. Субендотеліальний колаген опосередковує початкову адгезію циркулюючих тромбоцитів до відкритої колагенової поверхні за допомогою фактора фон Віллебранда. Паралельно з цим активовані ендотеліальні клітини та гладком'язові клітини експресують потужну прокоагулянтну молекулу, тканинний фактор, який зв'язується з циркулюючим фактором VII плазми крові [132].

У фізіологічних умовах ендотелій перешкоджає тромбозу, забезпечуючи поверхню, яка перешкоджає приєднанню клітин і згортання білків [132]. Незмінний і здоровий ендотелій експресує різні антикоагулянти, такі як TFPI (інгібітор шляху тканьового фактора), тромбомодулін, EPCR (ендотеліальний рецептор протеїну C) та гепариноподібні протеоглікани, які служать кофактором для АТ III [135]. Ендотеліальні клітини також виділяють ектонуклеотидази CD39 / NTPDase1, які метаболізують агоніст тромбоцитів АДФ; інгібітори тромбоцитів - оксид азоту, простациклін та тромбомодулін, останній служить місцем зв'язування тромбіну для активації ПС. Нормальний ендотелій виділяє тканинний активатор плазміногена, який активує систему фібринолізу. Таким чином, ендотелій активно регулює потужну реакцію згортання через однаково потужні інгібіторні процеси [132].

Порушення функції ендотелію, функціональне або фізичне, призводить до переважання вазоконстрикторних механізмів, а судинна стінка в свою

чергу набуває протромботичних, прокоагуляційних та прозапальних властивостей. Останні включають в себе такі явища, як підвищена судинна проникність, виробництво хемокінів, цитокінів та факторів росту, а також збільшення експресії молекул лейкоцитів і тромбоцитарних молекул адгезії [133].

Ураження ендотелію супроводжується втратою захисних молекул і вираженням адгезивних молекул, прокоагулянтною активністю та мітогенними факторами, що призводить до розвитку тромбозу, міграції гладких м'язових клітин, проліферації та атеросклерозу. Тромбоцити відіграють основну роль у запобіганні крововтрати шляхом формування тромбу і служать платформою для коагуляційних факторів. Взаємодії тромбоцитів та ендотелію відіграють невід'ємну роль у активації та регуляції тромбоцитів. За умов пошкодження ендотелію, в тому числі атеросклерозом, відкривається субендотелій, де знаходиться велика кількість колагену. При контакті із колагеном відбувається активація та адгезія тромбоцитів та активація системи згортання крові. Хоча інтактний ендотелій інгібує адгезію тромбоцитів, через вивільнення оксиду азоту та простагландину I₂, активізовані ендотеліальні клітини експресують різні молекули та рецептори, які збільшують адгезію тромбоцитів до місця травми, внаслідок чого крім всього іншого відбувається вивільнення альфа гранул та активація інтегрину α IIb β 3 [136]. У ендотеліальних клітинах тільця Weibel-Palade зберігають фактор Віллебранда, який опосередковує адгезію тромбоцитів та агрегацію, Р-селектин, ангіопоетин-2, тканьовий активатор плазміногену та ендотелін-1, які є активними учасниками адгезії тромбоцитів, залучення лейкоцитів, модуляцією запалення, фібринолізу та вазоконстрикції, відповідно [132]. Активацію та агрегацію тромбоцитів спричинюють тромбін, АФД, адреналін, АК, тромбоксан A₂ та ін. [131].

Традиційно, показники гемокоагуляції вивчалися у хворих як на ІХС, так і на ГХ та були визначені фактори ризику тромбгеморагічних ускладнень, однак існують лише поодинокі роботи, які свідчать про те, що у хворих з

мікроальбумінурією процеси гемокоагуляції зазнають суттєвих змін, в той же час комплексного обстеження хворих із врахуванням змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу в літературі немає. Не вивчено прогностичні можливості ризику розвитку ускладнень наявних змін з боку нирок та різних ланок гемостазу у пацієнтів із ГХ та супутньою ІХС. Отже, вищевказане свідчить про доцільність проведення даного наукового дослідження.

1.4 Мікроальбумінурія як фактор ризику серцево-судинних ускладнень

Патофізіологічні особливості розвитку МАУ при АГ до цього часу повністю не визначені і знаходяться в центрі довготривалих досліджень. Тим не менш, вже відомий ряд механізмів, серед яких можна виділити наступні – підвищення внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску в нирках, яке обумовлено підвищенням системного АТ; ЕД капілярів клубочкового фільтру, яка поєднується із змінами проникності/селективності базальної мембрани; структурні зміни клубочків, артеріол; недостатня канальцева реабсорбція альбуміну [13].

Вочевидь, МАУ є також нирковим відображенням спадково обумовленої судинної ЕД, що і являє собою основну зв'язуючу ланку взаємовідношення МАУ та високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань [137, 138].

Мікроальбумінурія є унікальним біомаркером, оскільки, на відміну від багатьох інших біомаркерів, які відображають один біологічний процес, вважається, що МАУ відображає багато патофізіологічних процесів, включаючи ЕД, дифузне судинне пошкодження та підвищену судинну проникність для макромолекул, системне запалення, активацію ренін-ангіотензин альдостеронової системи, порушення окисного метаболізму, резистентність до інсуліну, пошкодження нирок, пов'язані із зміною гемодинаміки клубочків. МАУ пов'язана з рівнем гомоцистеїну, активністю

інгібітора активації плазміногену-1, Фг, наявністю супутніх захворювань та атеросклерозу [139].

Багаточисельні експериментальні, клінічні і епідеміологічні дослідження вказують на те, що МАУ є ранньою несприятливою прогностичною ознакою та незалежним фактором ризику серцево-судинних і цереброваскулярних подій та смертності [12, 14]. Найбільш значимими патологіями, що зумовлюють порушення в роботі нирок, є АГ, ІХС, цукровий діабет, і саме ці захворювання небезпечні для пошкодження нирок як органів-мішеней [140]. Занепокоєння викликає висока поширеність даних захворювань, а також недостатній контроль артеріального тиску [14, 65, 72, 141-143].

МАУ виявляється в 10-15% випадків у загальній популяції в залежності від наявності інших факторів ризику. Серед хворих на артеріальну гіпертензію наявність супутньої МАУ становить від 16 до 30 %, що залежить від наявності абдомінального ожиріння, контролю АТ і глікемії. Європейським товариством з вивчення артеріальної гіпертензії (ESH) в 2009 році було проведено скринінгове дослідження, в якому брали участь 1700 лікарів, з них 800 - загальної практики і по 450 кардіологів та діабетологів. Виявлення МАУ склала серед пацієнтів діабетологів 42 %, кардіологів – 36 % і лікарів загальної практики – 24 % відповідно [144].

В 10-літньому проспективному дослідженні J.S. Jensen et al. (2000) наявність МАУ у осіб з артеріальною гіпертонією була достовірним предиктором розвитку ІХС. Клінічні дослідження дозволили виявити, що навіть невелике підвищення екскреції альбуміну з сечею асоціюється зі значним зростанням ризику кардіоваскулярних подій, у тому числі фатальних. Дослідження HOPE показало, що підвищення АКС на кожні 0,4 мг / ммоль вище норми збільшує ризик серцево-судинних ускладнень на 5,9 %. В дослідженні Copenhagen City Heart-3 ризик ІХС і серцево-судинної смерті підвищувався (незалежно від наявності АГ, цукрового діабету і патології нирок) вже при рівні МАУ > 4.8 мкг / хв, що значно менше

загальноприйнятого нижнього порога для діагностики МАУ (20 мкг / хв.) [14].

У дослідженні HyperGEN (Hypertension Genetic Epidemiology Network) МАУ була пов'язана з збільшенням маси лівого шлуночка у нормотензивних осіб, зі збереженою фракцією викиду та нормальними розмірами лівого шлуночка, що свідчить про те, що МАУ пов'язана з ранніми структурними змінами та субклінічною дисфункцією міокарда [139]. В субдослідженні LIFE було виявлено, що підвищена екскреція білка з сечею асоційована з гіпертрофією лівого шлуночка, і такі результати не залежали від віку, статі, рівня АТ, наявності цукрового діабету, рівня креатиніну у крові, куріння [14]. За даними іншого субдослідження LIFE, підвищення АКС було достовірним предиктором розвитку важких ускладнень: нефатальний інсульт, інфаркт міокарда, смерть від серцево-судинних ускладнень [145]. Серед хворих на ГХ кожне збільшення АКС в 10 разів призводило до відповідного збільшення ризику кардіоваскулярних катастроф на 57 %; серцево-судинної смерті – на 97,7 %, смерті від усіх причин – на 72,5 %; інсульту – на 51 % та інфаркту міокарда – на 45 % [144].

У дослідженні MICROHOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes Heart Outcomes Prevention Evaluation) пацієнти з МАУ мали достовірно вище ризик загальної смертності та госпіталізацій, великих кардіоваскулярних подій порівнюючи з пацієнтами, які не мали МАУ, незалежно від наявності цукрового діабету [144]. За результатами дослідження PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) можна з впевненістю стверджувати, що МАУ - потужний предиктор серцево-судинної смертності в популяції, незалежно від інших факторів ризику [146].

Прогностична цінність МАУ була підтверджена також результатами великого популяційного дослідження Hillege H. L. et al. (2002). У ньому брали участь в основному здорові особи. На прикладі цього дослідження можна уявити цінність скринінгу на МАУ: виявлення підвищеного рівня екскреції білка з сечею у здорової людини дає можливість визначити ранні

стадії ураження судин атеросклеротичним процесом і виділити групи ризику. Подібні результати були отримані і в великому проспективному дослідженні EPICNorfolk (European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk study, 2004), в якому було понад 23 тис. пацієнтів. За його результатами наявність МАУ чітко вказувало на підвищений ризик інсульту. Pontremoli R. et al. в дослідженні "MAGIC Study" продемонстрували широку поширеність МАУ, її співвідношення зі ступенем тяжкості серцево-судинних ускладнень і пошкодження органів мішеней у 787 нелікованих пацієнтів з АГ. Було виявлено, що у хворих з АГ високі рівні МАУ зустрічалися в 6,7 % випадків [14].

Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що МАУ є доклінічною ознакою ЕД, достовірним незалежним фактором серцево-судинного ризику і ранньою ознакою пошкодження нирок. МАУ відображає ступінь генералізованого ураження мікросудин і ступінь сумарного ризику [147-151].

З огляду на важливість для суспільства проблеми поширеності АГ, раннє виявлення одного з найбільш значущих предикторів має велике значення. Проведення скринінгу на МАУ дає можливість визначити ранні стадії пошкодження судин атеросклеротичним процесом і виділити групи ризику. Виявлення МАУ є надійним і доступним методом для оцінки ризику як патології нирок, так і серцево-судинних захворювань [102, 152].

Своєчасне виявлення пошкоджень нирок при АГ та ІХС та використання нефропротективних підходів в схемі лікування таких пацієнтів покращує прогноз, знижує серцево-судинну захворюваність і смертність, попереджує розвиток незворотних змін в нирках [153, 154]. Динаміка рівня МАУ може бути одним з критеріїв ефективності лікування того чи іншого захворювання [155, 156].

Таким чином, узагальнюючи вищесказане, можна зробити висновок, що МАУ є предиктором прогресування АГ та незалежним фактором ризику розвитку ССЗ та смерті. Вочевидь, МАУ як показник серцево-судинного

ризиком може бути ефективним засобом виявлення хворих більш високого ризику, більш ефективного лікування хворих на ГХ, що і буде основою для зменшення вірогідності виникнення серцево-судинних ускладнень. Отже, не тільки виявлення МАУ у хворих на ГХ, а і визначення прогностично значущих змін гемостазіологічних показників, що є відображенням системної ендотеліальної дисфункції, являє собою актуальний напрям діагностичного пошуку для своєчасного виявлення ризику ускладнень при ГХ з МАУ.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

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;
- ГКС або гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт менше ніж за 1 рік до початку дослідження;
- цукровий діабет типу 1 та типу 2 зі вторинною потребою в інсуліні;
- системна, онкологічна, аутоімунна патологія;
- тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою 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 хворі (I та II група, n=99) 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.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

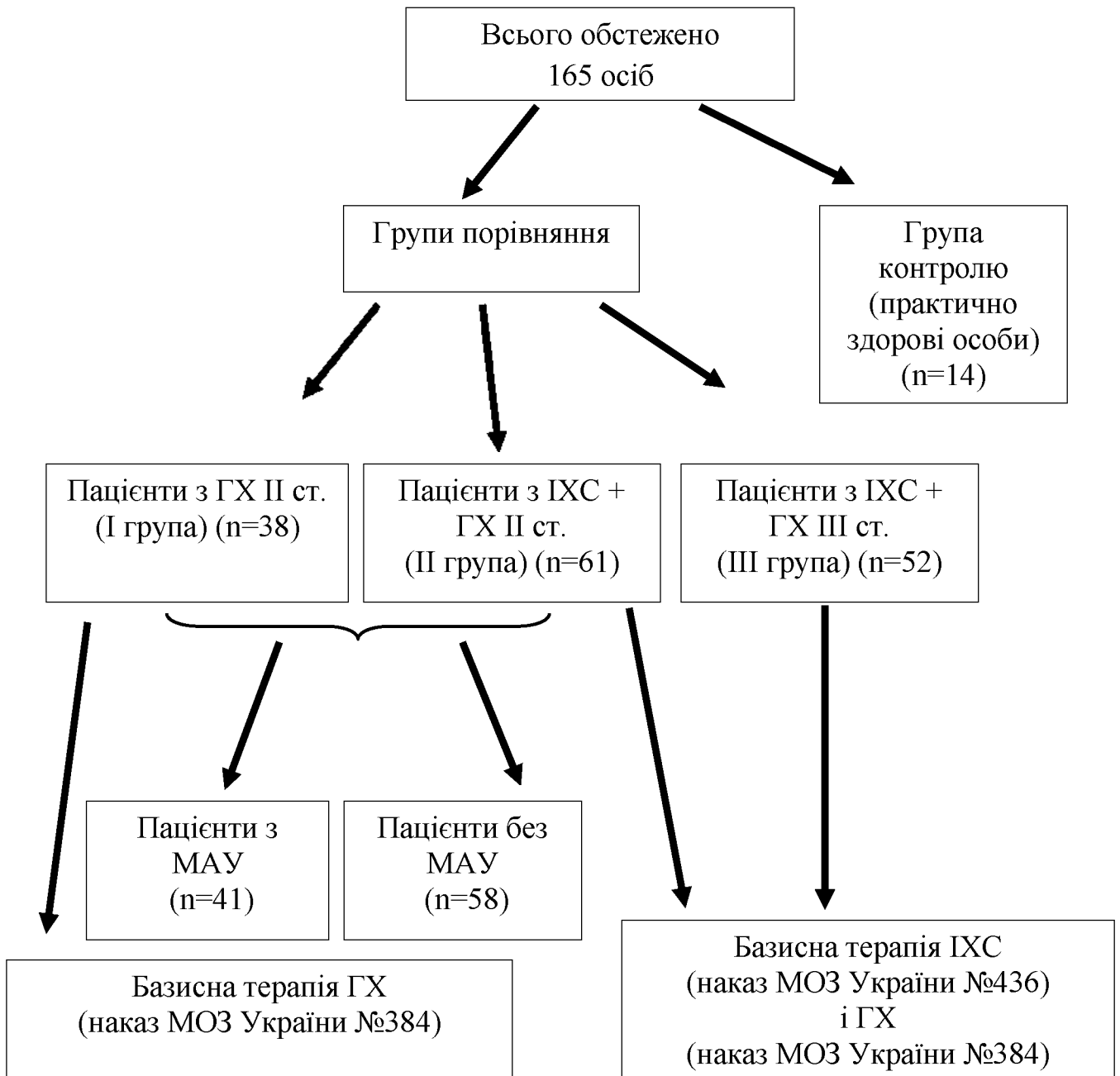


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Для оцінки ступеня пошкодження органів-мішеней розраховували ШКФ за загальноприйнятими формулами: MDRD, СКD-EPI та Кокрофта-Голта [157, 158].

За формулою СКD-EPI, з використанням креатиніну інтерпретували градацію ШКФ (KDIGO 2013) (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Градація ШКФ (KDIGO 2012)

Категорії ШКФ	ШКФ, мл/хв./1,73м ²	Інтерпретація
C1	≥90	Нормальна або висока*
C2	60-89	Незначно знижена*
C3а	45-59	Помірно знижена
C3б	30-44	Суттєво знижена
C4	15-29	Різко знижена
C5	<15	Термінальна ниркова недостатність

Примітка. * - за відсутності інших ознак хронічної хвороби нирок дана швидкість клубочкової фільтрації є нормою

Серед обстежених I групи знижену ШКФ мали 2 пацієнти (5,3 %), в II групі – 13 пацієнтів (21,3 %), а в III групі – 23 (44,2 %). При цьому наявність у пацієнтів супутнього цукрового діабету 2 типу статистично не впливала на отримані результати розрахунку ШКФ (табл. 2.2).

За формулою СКД-ЕРІ, ШКФ в середньому у пацієнтів II і III груп вірогідно не відрізнялась, так у пацієнтів II групи ШКФ складала $65,8 \pm 1,9$ мл/хв./1,73м², III групи – $61,2 \pm 2,1$ мл/хв./1,73м². Проте вірогідною була різниця між хворими I та II групи ($p < 0,001$), а також хворими I та III групи ($p < 0,001$).

За формулою MDRD без стандартизації креатиніну, відповідно $77,7 \pm 2,83$ мл/хв./1,73м², $66,7 \pm 1,95$ мл/хв./1,73м² та $62,7 \pm 1,96$ мл/хв./1,73м²; із стандартизацією – відповідно $73,0 \pm 2,67$ мл/хв./1,73м², $62,7 \pm 1,84$ мл/хв./1,73м² та $59,0 \pm 1,84$ мл/хв./1,73м² (вірогідна різниця даних між показниками хворих I та II групи, а також I та III групи $p < 0,001$).

За формулою Кокрофта-Голта без стандартизації за площею поверхні тіла у обстежених I групи ШКФ складала $114,7 \pm 5,41$ мл/хв., у пацієнтів II та III групи – відповідно $79,8 \pm 3,44$ мл/хв. та $75,3 \pm 3,07$ мл/хв. (вірогідна різниця даних між показниками хворих I та II групи, а також I та III групи $p < 0,001$). При розрахунку, використовуючи стандартизацію за площею поверхні тіла,

також знайдено вірогідні відмінності між показниками хворих I та II групи, а також I та III групи ($p < 0,001$) – відповідно $94,2 \pm 3,32$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$, $68,9 \pm 2,29$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ та $63,8 \pm 2,22$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$. Характеристика пацієнтів за ШКФ наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Характеристика пацієнтів за ШКФ

Формули для розрахунку ШКФ	Групи			P
	I	II	III	
СКД-ЕРІ, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	$80,6 \pm 2,65$	$65,8 \pm 1,9$	$61,2 \pm 2,1$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
MDRD без стандартизації креатиніну, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	$77,7 \pm 2,83$	$66,7 \pm 1,95$	$62,7 \pm 1,96$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
MDRD зі стандартизацією креатиніну, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	$73,0 \pm 2,67$	$62,7 \pm 1,84$	$59,0 \pm 1,84$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
За формулою Кокрофта-Голта, мл/хв.	$114,7 \pm 5,41$	$79,8 \pm 3,44$	$75,3 \pm 3,07$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
За формулою Кокрофта-Голта із стандартизацією за площею поверхні тіла, мл/хв./ $1,73\text{м}^2$	$94,2 \pm 3,32$	$68,9 \pm 2,29$	$63,8 \pm 2,22$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
Примітка 1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи, Примітка 2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та III групи, Примітка 3. p_3 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи				

На момент обстеження ступінь ГХ у обстежених I групи розподілялась наступним чином: 1 ступінь ГХ виявлена у 15 хворих (39,5 %), 2 ступінь – у 14 хворих (36,8 %), 3 ступінь – у 9 осіб (23,7 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів за ступенем ГХ

Ступінь ГХ за рівнем АТ	Розподіл пацієнтів групами					
	I група ГХ II стадії (n=38)		II група ГХ II стадії з ІХС (n=61)		III група ГХ III стадії з ІХС (n=52)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 ступінь	15	39,5	23	37,7	14	26,9
2 ступінь	14	36,8	27	44,3	23	44,2
3 ступінь	9	23,7	11	18,0	15	28,8

У пацієнтів II групи 1 ступінь ГХ виявлена у 23 хворих (37,7 %), 2 ступінь – у 27 хворих (44,3 %), 3 ступінь – у 11 осіб (18 %).

У обстежених III групи відповідно 14 пацієнтів (26,9 %) мали ГХ 1 ступеня, 23 (44,2 %) – 2 ступеня та 15 (28,8 %) – 3 ступеня. Достовірних відмінностей між групами знайдено не було.

При розрахунку серцево-судинного ризику за шкалою “SCORE” [25] серед обстежених хворих отримано наступні дані: в I групі пацієнтів із низьким рівнем ризику виявлено 7,3 % (3 особи), тоді як в II групі – жодного хворого (рис. 2.2).

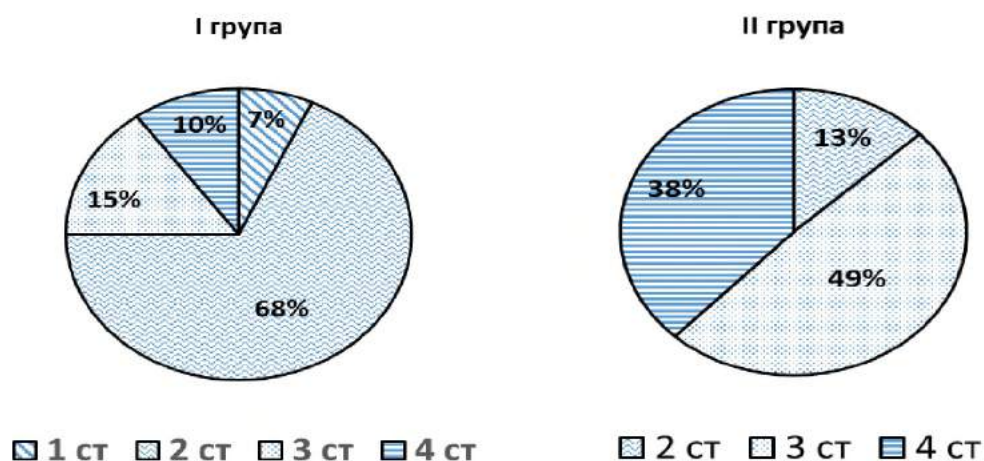


Рисунок 2.2 – Розподіл обстежених пацієнтів з гіпертонічною хворобою за ступенем ризику

Помірний ступінь ризику виявлено у 28 (68,3 %) пацієнтів I групи та 8 (13,1 %) пацієнтів II групи. Високий ступінь ризику відповідно у 6 (14,6 %) та 30 (49,2 %) пацієнтів і дуже високий – у 4 (9,8 %) обстежених з ГХ без супутньої ІХС та у 23 (37,7 %) хворих II групи.

Серед обстежених I групи 30 пацієнтів (78,9 %) мали супутні захворювання (розповсюджений остеохондроз хребта – 18,4 %, патологію органів травлення в стані ремісії – 26,3 %, патологію ендокринної системи – 18,4 %) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика хворих різних груп

Характеристика	Розподіл пацієнтів за групами					
	I група (n=38)		II група (n=61)		III група (n=52)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патологія органів травлення	10	26,3	21	34,4	9	17,3*
Цукровий діабет тип 2	3	7,9	9	14,8	8	15,4
Патологія нервової системи	4	18,4	13	21,3	13	25
Ожиріння I-II ступеню	14	36,8	11	18,0**	17	32,6
Аритмії	-	-	-	-	11	21,2
Примітка 1. * – вірогідні відмінності (p<0,05) показників між III та II групою. Примітка 2. ** - вірогідні відмінності (p<0,05) показників між II та I групою.						

В II групі 58 (95,1 %) пацієнтів мали супутню патологію, в III групі - 49 (94,2 %). Відповідно ураження нервової системи мали 21,3 % та 25 %, патологію травного тракту – 34,4 % та 17,3 % (статистично значущі відмінності були знайдені між хворими II та III групи; $\chi^2=4,22$; p<0,05), цукровий діабет типу 2 – 14,8 % та 15,4 %.

Найбільший відсоток пацієнтів із ожирінням був в I групі – 14 осіб (36,8 %), в II групі зайву вагу мали 11 хворих (18 %), в III групі – 17 обстежених (32,6 %). Були знайдені статистично значущі відмінності між хворими I та II групи ($\chi^2=4,39$; $p<0,05$). Ймовірно, більша частка враження внутрішніх органів у пацієнтів із супутньою ІХС пояснюється тяжкістю перебігу захворювання та вживанням більшої кількості лікарських засобів.

Всі хворі на момент обстеження отримували адекватну антигіпертензивну терапію, при необхідності проводилась корекція лікування (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Частота призначення основних груп препаратів базисної терапії пацієнтам різних груп

Препарат	I група (n=38)	II група (n=61)	III група (n=52)	p
іАПФ	25 (65,8 %)	40 (65,6 %)	35 (67,3 %)	$p_{I-II}>0,05$ $p_{I-III}>0,05$ $p_{II-III}>0,05$
β -блокатори	26 (68,4 %)	42 (68,9 %)	34 (65,4 %)	$p_{I-II}>0,05$ $p_{I-III}>0,05$ $p_{II-III}>0,05$
Антагоністи кальцію	4 (10,5 %)	8 (13,1 %)	7 (13,5 %)	$p_{I-II}>0,05$ $p_{I-III}>0,05$ $p_{II-III}>0,05$
Блокатори АРА II	3 (7,9 %)	7 (11,5 %)	5 (9,6 %)	$p_{I-II}>0,05$ $p_{I-III}>0,05$ $p_{II-III}>0,05$
Діуретики	7 (18,4 %)	14 (22,9 %)	12 (23,1 %)	$p_{I-II}>0,05$ $p_{I-III}>0,05$ $p_{II-III}>0,05$
Нітрати	–	12 (19,7 %)	28 (53,8 %)	$p_{I-II}<0,01$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}<0,001$
Антиагреганти	10 (26,3 %)	55 (90,2 %)	50 (96,2 %)	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}>0,05$
Статини	11 (28,9 %)	57 (93,4 %)	47 (90,4 %)	$p_{I-II}<0,001$ $p_{I-III}<0,001$ $p_{II-III}>0,05$

Були виявлені статистично значущі відмінності між хворими I, II та III груп щодо прийому нітратів: між I та II групою $\chi^2=8,51$ ($p<0,01$); між I та III групою $\chi^2=29,70$ ($p<0,001$) та між II та III групою $\chi^2=14,34$ ($p<0,01$).

З метою антитромбоцитарного лікування застосовувалась АСК в середній дозі 75-100 мг на добу (26,3 % пацієнтів I групи, 75,4 % пацієнтів II групи та 75,0 % – III групи) та клопідогрель у середньодобовій дозі 75,0 мг на добу (14,8 % пацієнтів II групи та 13,5 % – III групи). Статистично значущі відмінності були знайдені між хворими I-II та I-III груп – $\chi^2=42,33$ ($p<0,001$) та $\chi^2=48,19$ ($p<0,001$) відповідно.

Також вірогідними були відмінності між хворими I-II та I-III груп щодо частоти застосування статинів – $\chi^2=45,28$ ($p<0,001$) та $\chi^2=36,17$ ($p<0,001$) відповідно.

2.2 Методи дослідження

Загальноклінічне обстеження пацієнтів відповідно до мети та задач дослідження включало збір анамнезу захворювання та життя, оцінку загального соматичного статусу - визначення основних показників серцево-судинної системи (вимірювання пульсу, АТ, частоти серцевих скорочень). Обов'язкові дослідження були наступні: загальноклінічні лабораторні обстеження, оцінка спонтанної та індукованої агрегаційної здатності тромбоцитів, вивчення всіх ланок системи коагуляційного гемостазу, оцінка порушеної функції нирок шляхом визначення МАУ, розрахунку ШКФ і АКС [157].

Клінічне лабораторне дослідження включало в себе визначення загального аналізу крові із формулою, підрахунок кількості тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатору Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованих на кондуктометричному методі.

Забір крові для коагулологічних досліджень проводили з ліктьової вени, натще, полістироловим шприцем у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з короком, в якому міститься 1 мл 3,8 % розчину натрію цитрату та 9 мл крові. У перших 0,5 мл крові наявна велика кількість тканинного тромбoplastину [159], тому ця частина матеріалу не підлягала змішуванню. До початку центрифугування зразки крові мали відстоятись впродовж 15 хвилин.

У зразку збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) вивчали агрегацію тромбоцитів. Для приготування ЗТП цільну кров центрифугували зі швидкістю 1000 об./хв. впродовж 10 хвилин та з кожної пробірки відбирали 2,5 мл поверхневого шару. Для отримання плазми, бідної тромбоцитами (БдТП) центригували решту крові зі швидкістю 3000 об./хв. впродовж 20 хвилин, згідно стандартизованої методики [160]. У разі перевищення кількості тромбоцитів в ЗТП додавали БдТП (до $250-450 \times 10^9/\text{л}$). Визначали концентрацію тромбоцитів на аналізаторі агрегації/лічильнику тромбоцитів в НПФ Біола. Готову до дослідження ЗТП розливали по 0,3 мл в кювети для агрегометра, які знаходились при кімнатній температурі до початку дослідження.

Агрегацію тромбоцитів досліджували за допомогою лазерного аналізатора агрегації АЛАТ-2 «Біола», який дозволяє реєструвати активність тромбоцитів традиційним турбідиметричним методом, який був запропонований О'Брайеном і Борном [161], а також методом флуктуацій світлопропускання, що заснований на оцінці середнього розміру агрегатів у реальному часі. За традиційним турбідиметричним методом можливо дослідити і агрегацію, і зміни форми тромбоцитів [99]. При агрегатах менше ніж 50-100 тромбоцитів за даним методом неможливо проводити реєстрацію агрегаційної кривої. Слід враховувати, що зміна форми тромбоцитів може давати помилкові діагностичні результати через помилку реєстрації початкового етапу агрегації. Метод флуктуацій світлопропускання має більшу чутливість, це дозволяє досліджувати спонтанну агрегацію та

агрегацію під впливом низьких концентрацій індукторів. Дана методика дозволила вимірювати концентрацію часток суміші, яка перемішується. Завдяки одночасній реєстрації агрегації тромбоцитів (методом турбідиметрії та флюктуацій світлопропускання) уникали помилкових результатів швидкості та ступеню тромбоцитів.

Під час визначення параметрів агрегації за Борном, після калібрування, автоматично були встановлені відсотки світлопропускання, таким чином, що за 0 % приймався початковий стан ЗТП, а за 100% БДТП. Визначали ступінь агрегації після додавання індуктору (вимірювали у %) як максимальний приріст. Швидкість агрегації визначали як максимальний нахил кривої (вимірювали у %/хв.). За методом флюктуацій світлопропускання для визначення параметрів агрегації розмір поодиноких тромбоцитів приймали за 1, за кривою середнього розміру агрегатів після калібрування пристрою. Після додавання індукторів, ступінь агрегації визначали як максимальне значення середнього розміру агрегатів (вимірювали у відносних одиницях, ВО). Максимальний нахил кривої середнього розміру визначав швидкість агрегації (вимірювали у ВО/хв.). Показником агрегації вважали значення середнього розміру агрегатів в певний час після додавання індуктору (вимірювали у ВО).

В ході дослідження нами були використані агоністи, які додавали до ЗТП у певних концентраціях при постійному перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 900 об./хв. за температури 37°C: АДФ, АК, адреналін і колаген. Реєстрували ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, % їх приросту від рівня спонтанної агрегації після додавання індукторів.

Індуктор АДФ застосовувався в концентрації 2,0 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «HelenaLaboratories», США). Індуктор АК додавали в концентрації 1,0 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «HelenaLaboratories», США). Індуктор адреналін - 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «HelenaLaboratories», США), індуктор колаген (Helena

platelet aggregation reagents «HelenaLaboratories», США) використовувався в дозі 1,25 мг/мл (Helena platelet aggregation reagents «HelenaLaboratories», США).

Відповідно до мети дослідження всім пацієнтам оцінили показники системи плазмового гемостазу з використанням сучасних стандартизованих лабораторних тестів. Одноразово визначили 8 показників системи плазмового гемостазу: ТЧ, АЧТЧ, ППТ, кількість РФМК, концентрацію Фг, час ХЗФ, активність системи ПС та АТ III. Показники плазмового гемостазу визначали на коагулометрі «Amellung» КС 4А (фірми «Еко-Med-Poll», Австрія) з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам». Згідно стандартизованої методики дослідження плазмового гемостазу [78], дослідження виконували в БдТП.

ТЧ визначали відповідно до методики [78]. ТЧ відображає взаємодію тромбіну із фібриногеном, це є кінцевий етап згортання крові. При додаванні до плазми тромбіну, вимірювали час від моменту додавання реагента до утворення згустку. 0,1 мл плазми обстеженого відбирали у пробірку і інкубували впродовж 2 хвилин при температурі 37 °С, до пробірки з плазмою додавали 0,1 мл тромбіну. Таймер автоматично зупинявся при утворенні згустку. Даний показник в нормі знаходиться в межах 10-13 с.

Метод визначення **Фг** за Клауссом полягає у визначенні часу згортання цитратної плазми, розведеної надлишком тромбіну. Час реакції утворення згустків залежить від кількості Фг. Плазму обстеженого розводили робочим буферним розчином в 10 разів. В кювету аналізатора вносили 200 мкл розведеної плазми та інкубували при температурі 37°С впродовж 1 хвилини, після чого додавали тромбін для визначення Фг в об'ємі 100 мкл та фіксували час згортання в секундах на коагулологічному аналізаторі. Визначали вміст Фг в плазмі обстеженого за графіком калібрування. В нормі вміст Фг складає 2-4 г/л.

Визначення **РФМК** полягає в оцінці часу появи пластівців фібрину в досліджуваній плазмі після додавання до неї о-фенантроліну. Час появи

пластівців фібрину залежить від концентрації РФМК. Фенантроліновий тест – один з найчутливіших для оцінки активності проміжних етапів утворення тромбів. Даний метод є маркером тромбінемії. В скляну пробірку вносили розчин одного з контролю (досліджувана плазма) в об'ємі 100 мкл та робочий розчин о-фенантроліна 100 мкл. При безперервному погойдуванні пробірки, у світлі на темному фоні, реєстрували час до початку появи перших пластівців. Реєстрували появу "сніжної бурі" впродовж перших 30 - 40 секунд після додавання о-фенантроліна – позитивний контроль. При негативному контролі впродовж перших 120 секунд після додавання о-фенантроліна не з'являються пластівці. Про наявність у плазмі РФМК свідчила поява добре видимих пластівців впродовж перших 120 секунд. Кількість РФМК оцінювали за таблицею залежності концентрації РФМК (г/л) від часу утворення перших пластівців. В нормі цей показник становить $3-4 \times 10^{-2}$ г/л.

Активация ендogenous ПС відбувалась під дією фракції отрути щитомордника (*Agkistrodon contortrix*), який подовжує час згортання плазми в тесті АЧТЧ. За даною методикою ми визначали ПС. Якщо в плазмі обстеженого дефіцит системи ПС, за наявності мутантного фактору V подовження АЧТЧ при додаванні активатора, було менш виражено, ніж в нормі. Аналіз виконували в плазмі обстежених в пластикових кюветах, що знаходились при температурі 37°C в термостаті. В кювету вносились плазму обстеженого, АЧТЧ-реагент без активатора ПС, або з активатором, інкубували 3 хвилини, після чого додавали 0,025М розчин кальцію хлориду. Отримані дані виражаються у вигляді НС, що розраховується за формулою. В нормі в плазмі НС протеїну С складає $1,0 \pm 0,3$.

АЧТЧ визначали за стандартною методикою [78]. Визначали час згортання декальцинованої плазми після додавання каолін-кефалін-кальцієвої суміші. Каолін-кефалін-кальцієва суміш активує фактори XII, V та VIII гемокоагуляції. АЧТЧ оцінює здатність формування фібрину шляхом послідовної взаємодії всіх чинників згортання крові - XII, XI, IX, VIII, X, V,

II, I. В кювету аналізатора вносили досліджувану плазму 100 мкл, АЧТЧ-реагент 100 мкл та інкубували впродовж 3 хвилин при температурі 37°C. Після цього додавали розчин кальцію хлориду 0,025 М в об'ємі 100 мкл і на коагулологічному аналізаторі фіксували час згортання в секундах. В нормі АЧТЧ складає 24-34 секунди, за умов лікування антикоагулянтами, нефракціонованим гепарином – збільшується в 1,5-2 рази.

Для визначення **фібринолітичної активності плазми крові** вимірювали час повного лізису еуглобулінової фракції, яку отримали із плазми крові при осадженні в кислому середовищі, що містить фактори фібринолізу та згортання крові. З плазми виділяли еуглобулінову фракцію, що містить Фг, фактор згортання та плазміноген і не містить інгібітори фібринолізу. Після додавання до даної фракції хлористого кальцію утворювався згусток фібрину, що надалі лізувався плазміном. Активація реакції відбувалась за рахунок фактора XIIa. Фібринолітична активність досліджуваної плазми виражалась у часі від моменту утворення згустку до його розчинення. В пробірку вносили дистильовану воду 8,0 мл, 1 %-го розчину оцтової кислоти 0,2 мл, досліджуваної плазми 0,5 мл та 0,5 % суспензії каоліна 0,2 мл. Отриману суміш інкубували при температурі 37°C впродовж 30 хвилин. Після того суміш центрифугували при 1500 об/хв. і відбирали рідину над осадом. Додавали до осаду робочий буферний розчин об'ємом 0,5 мл, акуратно перемішували отриману суміш піпетуванням, вносили розчин 0,025 М кальцій хлориду 0,5 мл, включали секундомір через 30-60 секунд після утворення згустку і відмічали час повного лізису згустку. Час лізису згустку в плазмі за нормальних умов становить 5-12 хвилин.

Для вивчення **ПТІ** до цитратної плазми додавали надлишок тканьового тромбoplastину та іонів кальцію. Час утворення згустку залежить від активності факторів зовнішнього та загального шляху коагуляції: I, II, V, VII, X. Реєстрували час від моменту додавання до плазми тромбoplastину з кальцієм до моменту утворення фібринового згустку. Розраховували ПТІ за формулою. В нормі ПТІ складає 90-105%.

Головний інгібітор коагуляції – АТ III або кофактор гепарину. Фактор Ха і фактор IXa, перешкоджає безконтрольній коагуляції плазми шляхом інгібіції протеаз коагуляції, зокрема тромбіну. Для визначення активності АТ III шляхом теплової обробки досліджуваної плазми, видаляли Фг, потім вносили стандартну кількість тромбіну. Отриману суміш інкубували та визначали після взаємодії з АТ III залишкову активність тромбіну. Активність тромбіну визначали за часом згортання стандартного розчину фібриногену. При вищій активності АТ III в плазмі обстеженого, нижчою стає залишкова активність тромбіну. В такому разі повільніше відбувається утворення згустку. В нормі показник АТ III становить 80-120 %.

Таким чином, обраний перелік параметрів дозволив проаналізувати всі ланки плазмового гемостазу: прокоагулянтну (АЧТЧ, ТЧ, ППТ, Фг, РФМК), антикоагулянтну (активність АТ III та ПС) та фібринолітичну (ХЗФ).

Мікроальбумінурію [162, 163] визначали за концентрацією альбуміну в сечі від 30 до 300 мг/день або АКС від 2,5 до 30 мг/ммоль у чоловіків і від 3,5 до 30 мг/ммоль у жінок.

Для визначення альбуміну в сечі обстежених використовували діагностичні стрічки «Microalbumphan» (Erba Mannheim, Чехія), призначені для напівкількісного вимірювання МАУ, які дозволяли вимірювати білок в діапазоні концентрацій від 0,01 г/л до 5 г/л. Дані стрічки містять зону для визначення альбуміну і, для підвищення точності отриманих результатів, зону для визначення креатиніну сечі. Тест для вимірювання альбуміну в сечі полягає на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Тест для вимірювання креатиніну полягає у реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою в лужному середовищі.

Була використана ранкова сеча обстежених, зібрана в чистий посуд (використовували одноразовий посуд). Для обстеження не використовували сечу, яка зберігалась більше, ніж 4 години. Занурювали смужку в досліджувану сечу на 1-2 секунди, не торкаючись руками реагентних зон. Всі

реагентні зони мали бути змочені сечею. Після видаленні надлишку сечі на 60 секунд клали смужку в горизонтальне положення. Проводили оцінку результатів шляхом порівняння забарвлення зон смужки відповідно до шкали на етикетці. В подальшому розраховували коефіцієнт альбумін/креатинін.

Оскільки на репрезентативність результатів при визначенні альбуміну і креатиніну сечі впливають підвищені значення уробіліногену, білірубіну та гематурії, перед проведенням дослідження МАУ визначали загальний аналіз сечі, який включає контроль вказаних параметрів.

Концентрація альбуміну більше 0,02 – 0,3 г/л (2 - 30 мг/дл), а також співвідношення результатів від 3,4-33,9 мг/ммоль (30-300 мг/г) вказували на клінічну альбумінурію (протеїнурію).

2.3. Методи статистичної обробки результатів

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. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію хі-квадрат (χ^2) Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса).

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 [164].

РОЗДІЛ 3
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПЛАЗМОВОГО ТА ТРОМБОЦИТАРНОГО
ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II ТА III СТАДІЇ

3.1 Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії

Для порівняння активності тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ в поєднанні з ІХС нами було обстежено 127 осіб: 14 практично здорових (контроль), 61 хворий на ІХС з супутньою ГХ II стадії (II група), 52 хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії (III група). Пацієнти всіх груп були співставні за віком, коморбідністю, призначеним лікуванням.

При порівнянні функціональної активності тромбоцитів у хворих на ІХС із супутньою ГХ II та III стадії було виявлено достатньо високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів в обох досліджуваних групах (табл. 3.1).

Таблиця 3.1– Показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії, Me (25%;75%)

Показник, одиниці вимірювання	II група (n=61)	III група (n=52)	Контрольна група (n=14)	p
1	2	3	4	5
Ступінь спонтанної агрегації, %	0,71 (0,25; 2,55)	1,77 (0,58; 4,60)	0,86 (0,48;1,14)	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	16,60 (4,53; 32,15)	10,00 (2,99; 42,80)	34,85 (30,30; 42,60)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
Ступінь АК індукованої агрегації, %	2,34 (0,98; 6,62)	7,79 (1,29; 25,90)	28,65 (22,00; 35,30)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	24,10 (5,17; 37,80)	16,50 (4,71; 43,55)	21,74 (16,18; 25,10)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	10,45 (5,12; 24,45)	22,80 (8,58; 44,90)	18,30 (2,66; 34,80)	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка 1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та III групи. Примітка 2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та контрольною групою. Примітка 3. p_3 – вірогідність різниці показників між хворими III групи та контрольною групою.				

Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів в II групі хворих був майже однаковим із показником контрольної групи (0,71 (0,25; 2,55) та 0,86 (0,48; 1,14); $p > 0,05$), а у хворих III групи ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно перевищував показник контролю в 2,06 раза (1,77 (0,58; 4,60) проти 0,86 (0,48; 1,14); $p < 0,05$). При цьому спостерігалась різниця в спонтанній агрегації між досліджуваними групами – показник III групи був вищим за показник II групи в 2,49 раза ($p < 0,01$). Вказані зміни супроводжувались збільшенням тромбоцитарної відповіді й на стимулятори агрегації.

Оскільки більшість пацієнтів досліджуваних груп приймала ацетилсаліцилову кислоту, нами було прийнято рішення провести порівняльну оцінку агрегації тромбоцитів, стимульовану арахідоною кислотою. Слід зазначити, що як у групі хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії, так і в групі хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії, застосування АСК супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня АК-індукованої агрегації тромбоцитів. Так, у пацієнтів II групи – в 12 разів по відношенню до контролю (2,34 (0,98; 6,62) проти 28,65 (22,00; 35,30);

$p < 0,001$), III групи – в 3,7 раза по відношенню до контролю (7,79 (1,29; 25,90) проти 28,65 (22,00; 35,30); $p < 0,01$), що свідчить про ефективність терапії АСК в обох групах. Проте, у пацієнтів з ГХ III стадії ступінь АК-індукованої агрегації тромбоцитів виявився в 3,3 рази вищим за показник II групи ($p < 0,05$), що свідчило про менш виразну відповідь тромбоцитів пацієнтів з ГХ III стадії на застосування АСК.

Так як певна частина хворих (14,8 % в II групі та 13,5 % в III групі) в якості антитромбоцитарної терапії отримували клопідогрель, ми також звернули увагу на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, оскільки клопідогрель незворотно блокує саме АДФ-рецептори тромбоцитів. Виявилось, що у хворих II групи АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була статистично вірогідно нижчою за групу контролю, а саме на 52,4 % (16,60 (4,53; 32,15) проти 34,85 (30,30; 42,60); $p < 0,01$), проте у III групі хворих різниця з контролем статистичної вірогідності не набувала ($p > 0,05$). Різниця між II та III досліджуваними групами хворих також виявилась недостовірною.

Аналізуючи колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, слід зазначити, що незважаючи на антитромбоцитарне лікування, яке проводилось в однаковому відсотку хворих в обох групах, нами не було виявлено статистично вірогідних змін, як в порівнянні з групою контролю, так і при порівнянні досліджуваних груп. Це може свідчити про те, що тромбоцити хворих, навіть за умов отримання ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, залишаються достатньо функціонально активними щодо впливу колагену. Отже, оскільки колаген є одним з основних структурних одиниць субендотеліального прошарку, можна припустити, що у цих хворих навіть незначне пошкодження ендотелію може призводити до суттєвої активації тромбоцитів, яка не пригнічується прийомом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю.

Слід зазначити, що тенденція змін адреналін-індукованої агрегації у досліджуваних групах хворих була різною. Так, у другій групі хворих вона

виявилась навіть нижчою за групу контролю на 42,9 % (10,45 (5,12; 24,45) проти 18,30 (2,66; 34,80); $p > 0,05$). У III групі хворих вона була на 24,6 % вищою за групу контролю (22,80 (8,58; 44,90) проти 18,30 (2,66; 34,80); $p > 0,05$). Ступінь адреналін-індукованої агрегації в III групі перевищував показник II групи в 2,2 рази ($p < 0,01$).

Зниження показників АК та АДФ-індукованої агрегації у пацієнтів досліджуваних груп відносно отриманих даних обстежених групи контролю пов'язані із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю. Таким чином, виникла певна різноспрямованість змін активності тромбоцитів, залежно від застосованих індукторів агрегації. У цих умовах для більш точної характеристики функціонального стану тромбоцитів, нами було вирішено обрахувати індекси тромбофілії за кожним з показників агрегації тромбоцитів з подальшим розрахунком сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів (СІФАТ) [165] (рис. 3.1).

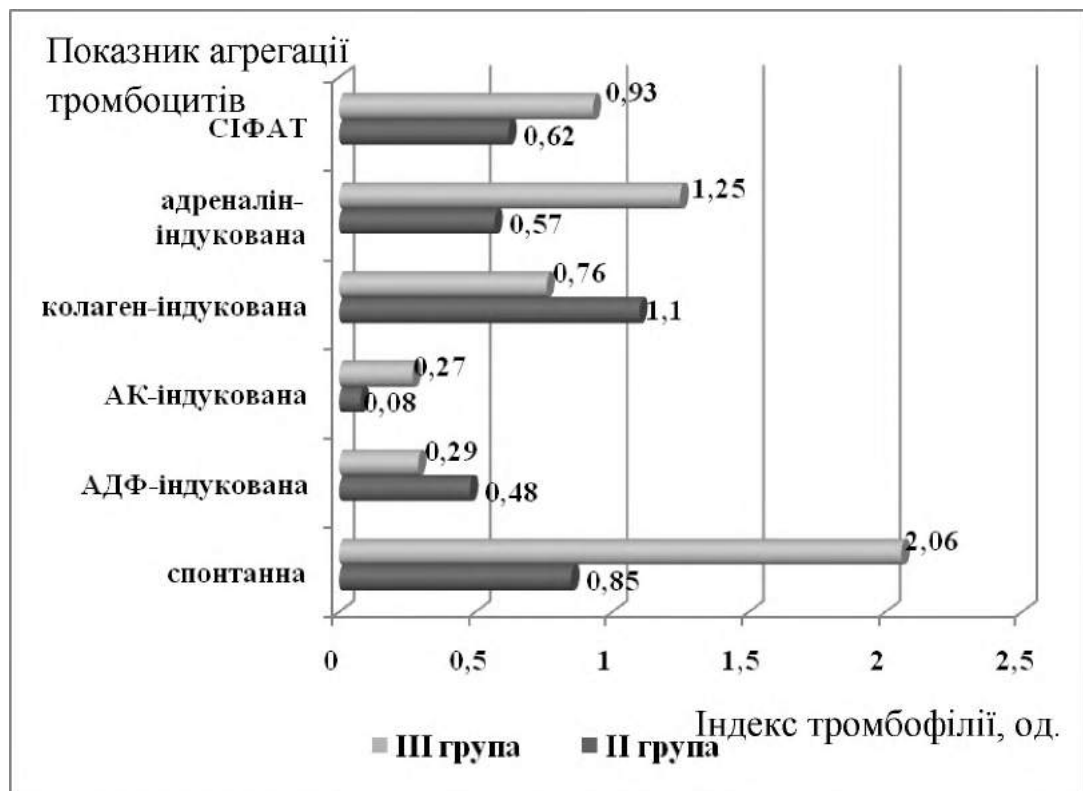


Рисунок 3.1 – Індекс тромбофілії показників тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів II та III груп

Розрахунок індексу 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 за цим показником – 0,85 у хворих II групи та 2,06 у хворих III групи.

Слід зазначити, що оцінка стану тромбоцитарної ланки гемостазу лише за допомогою АДФ та АК-індукованої агрегації, що було б логічним, виходячи із особливостей лікування хворих, не відображає дійсної функціональної активності тромбоцитів (індекси 0,48 та 0,29 і 0,08 та 0,27 відповідно). З іншими індукторами вона виявилась досить високою, а особливо небезпечним є те, що залишалась значно підвищеною спонтанна агрегація. Особливо вказані зміни стосувались групи хворих на ІХС у поєднанні з ГХ III стадії, в якій спонтанна агрегація тромбоцитів була значно вища як по відношенню до групи контролю, так і до групи порівняння, що спостерігалось на фоні значної залишкової активності тромбоцитів у відповідь на адреналін.

Поєднаний перебіг ІХС та ГХ супроводжувався збереженням достатньо високої функціональної активності тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарного лікування, що характерно для хворих на гіпертонічну хворобу як II, так і III стадії. Тромбоцити хворих III групи залишались більш реактивними, що проявлялось у збереженні високого рівня спонтанної агрегації та адреналін-індукованої агрегації. Враховуючи неоднозначність змін активності тромбоцитів у відповідь на різні індуктори в умовах проведення антитромбоцитарного лікування, для оцінки функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу доцільно застосовувати обов'язкове визначення спонтанної агрегації тромбоцитів та інтегральний показник – сумарний індекс функціональної активності тромбоцитів, які найбільш повно характеризують особливості їх змін у вказаній категорії хворих.

3.2 Зміни активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії

З метою порівняння активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у пацієнтів з ІХС та гіпертонічною хворобою II та III стадії нами було обстежено 127 осіб: 14 практично здорових (контроль), 61 хворих на ІХС та ГХ II стадії (II група), 52 хворих на ІХС та ГХ III стадії (III група). Пацієнти всіх груп були співставні за віком, коморбідністю, призначеним лікуванням.

Досліджувані показники було розподілено відповідно до трьох ланок системи гемостазу для порівняння активності гемокоагуляції. Оцінку коагуляційної активності досліджували за вмістом РФМК, Фг, ТЧ, АЧТЧ та ПТТ (рис. 3.2).

Встановлено, що у хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК вірогідно вищий за групу контролю, що свідчило про активацію фібриноутворення ($11,00 (5,50; 17,00) \times 10^{-2}$ г/л та $12,75 (11,00; 17,00) \times 10^{-2}$ г/л відповідно проти $4,00 (3,50; 4,50) \times 10^{-2}$ г/л; $p < 0,001$). При цьому вміст РФМК у групі хворих на ІХС з супутньою ГХ II стадії перевищував значення групи контролю в 2,75 раза ($p < 0,001$), а в групі хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії – в 3,2 раза ($p < 0,001$). Також спостерігалась статистично вірогідна різниця між двома порівнюваними групами – показник III групи виявився вищим за показник II групи на 16 % ($p < 0,05$). Вміст фібриногену у хворих II групи був вищим за групу контролю на 7 %, проте, це не набувало статистичної значущості ($3,10 (2,70; 3,60)$ г/л проти $2,90 (2,60; 3,20)$ г/л; $p > 0,05$). Вміст фібриногену в III групі хворих перевищував показники групи контролю на 27 %, дана різниця була статистично значущою ($3,68 (3,30; 3,90)$ г/л проти $2,90 (2,60; 3,20)$ г/л; $p < 0,001$). Також вірогідною була різниця між двома порівнюваними групами – 19 % ($p < 0,001$). Таким

чином, в обох досліджуваних групах є досить високою активність фібриноутворення.

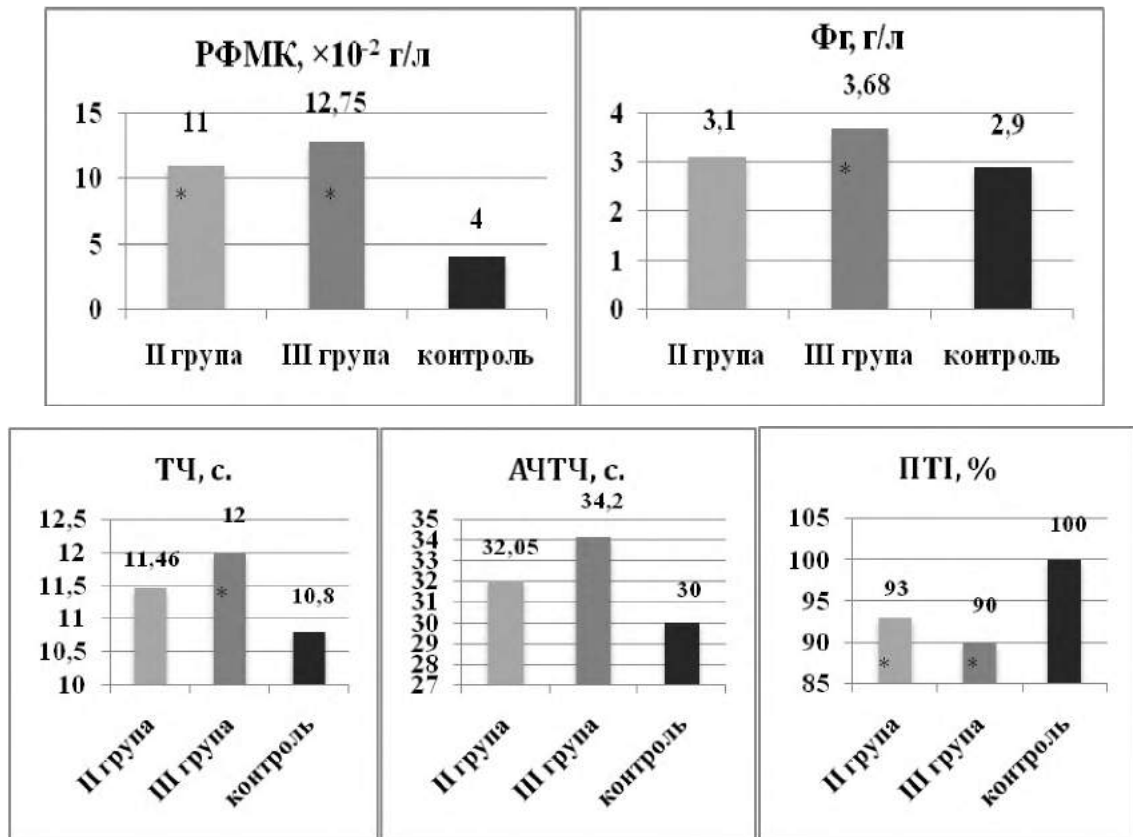


Рисунок 3.2 – Показники згортувальної ланки гемостазу у пацієнтів II та III груп

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

Про активність заключного етапу згортання крові свідчив також показник тромбінового часу. Даний показник практично не відрізнявся від контролю в групі хворих на ІХС та ГХ II стадії (11,46 (10,10; 13,32) с. та 10,80 (10,10; 11,20) с.; $p > 0,05$), у той час як у пацієнтів III групи він перевищував контрольні значення на 11 % (12,00 (10,45; 14,84) с. проти 10,80 (10,10; 11,20) с.; $p < 0,05$). Різниця між двома порівнюваними групами статистично невірогідна ($p > 0,05$). Слід зазначити, що при цьому загальний показник внутрішнього шляху згортання (АЧТЧ) був майже однаковим в усіх трьох досліджуваних групах, що відображає спробу системи згортання крові

компенсувати збільшену активність заключної ланки (відповідно 32,05 (25,65; 41,70) с. та 34,20 (25,80; 41,80) с. проти 30,00 (26,80; 33,20) с. контролю; $p > 0,05$).

Ця тенденція відмічена і у показниках зовнішнього шляху гемокоагуляції, активність якого за значенням ППІ виявилась вірогідно нижчою за контроль – у хворих II групи на 7 % ($p < 0,05$), у хворих III групи – на 10 % ($p < 0,01$): 93,00 (90,00; 100,00) % та 90,00 (85,00; 100,00) % відповідно проти 100,00 (90,00; 105,00) %; без вірогідної різниці між групами ($p > 0,05$).

За вмістом антитромбіну III та протеїну С робили висновок про активність антикоагулянтної ланки системи гемостазу; фібринолітичну ланку оцінювали за часом XIIа-залежного фібринолізу (рис. 3.3).

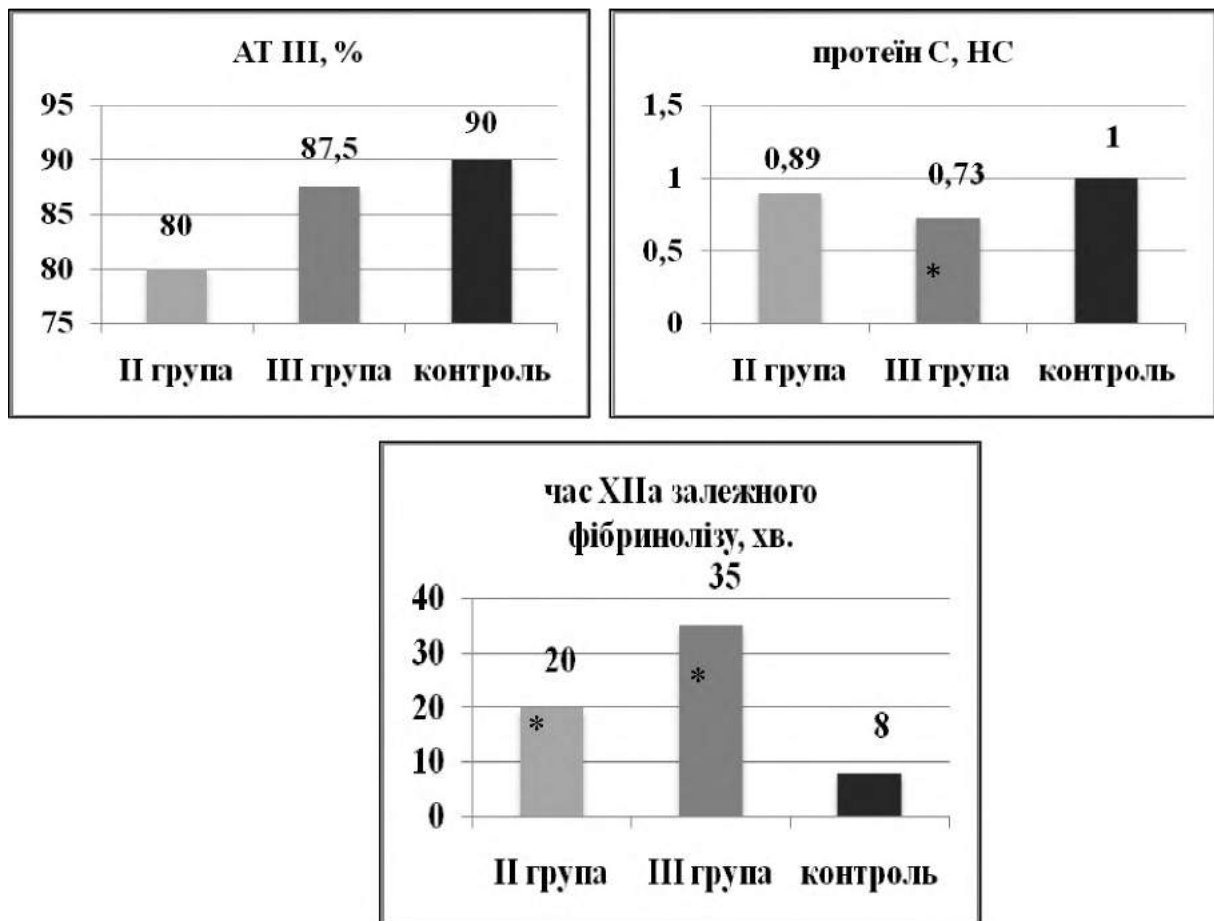


Рисунок 3.3 – Показники протизгортувальної (антикоагулянтної та фібринолітичної) ланки гемостазу у пацієнтів II та III груп

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

Виявлено, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. Так у II групі хворих вміст протеїну С практично не відрізнявся від контролю (0,89 (0,78; 1,04) НС та 1,00 (0,87; 1,20) НС; $p > 0,05$), а у хворих III групи він був нижчим за контрольні значення (0,73 (0,70; 0,76) НС проти 1,00 (0,87; 1,20) НС; $p < 0,001$). Різниця між порівнюваними групами також виявилась вірогідною ($p < 0,001$). Певне виснаження антикоагулянтного потенціалу спостерігалось також і в системі антитромбіну III. Нижчі показники за групу контролю (90,00 (80,00; 100,00) були зафіксовані в обох групах – на 11 % (80,00 (66,00; 103,00) %; $p > 0,05$) та на 3 % (87,50 (62,00; 115,35) %; $p > 0,05$) відповідно, проте це не набувало статистичної вірогідності. Статистично вірогідної різниці між групами також не виявлено ($p > 0,05$). Таким чином, антикоагулянтна ланка гемостазу зазнає найбільших змін саме при поєднанні ІХС та ГХ III стадії.

Слід зазначити, що негативна тенденція у змінах протизгортуючого потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час XIIa-залежного фібринолізу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії був довшим за контрольні 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.; $p < 0,001$). Також спостерігалась значна вірогідна різниця між порівнюваними групами (на 75 %, $p < 0,001$).

Отже, для пацієнтів з ІХС та ГХ II та III стадії характерно підвищення згортуючої активності крові. Активація згортуючого потенціалу крові у хворих на гіпертонічну хворобу як II, так і III стадії з супутньою ІХС відбувалась за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення, яке проявлялось у значному вірогідному підвищенні вмісту РФМК та фібриногену у досліджуваних групах, що було статистично значущим по

відношенню до групи контролю та в порівнянні між групами хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії.

Дані зміни відбувались на фоні пригнічення антикоагулянтної ланки гемостазу, про що свідчило статистично значуще зниження вмісту протеїну С в порівнянні з контролем та між досліджуваними групами. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолітичної активності, яке більш виражено при поєднанні ІХС з ГХ III стадії.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [166, 167].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ СУПУТНЬОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ НА СТАН ПЛАЗМОВОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Проведено порівняльну оцінку стану різних ланок системи гемостазу у 38 хворих з ГХ II стадії (I група) та 61 хворого на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії (II група). Групу контролю склали 14 пацієнтів без ГХ та ІХС, співставних за віком та статтю. Для найбільш інформативного порівняння активності гемокоагуляції, досліджувані показники було розподілено відповідно до трьох ланок системи гемостазу. Так, оцінку коагуляційної активності проводили за ТЧ, АЧТЧ, ПТІ, вмістом РФМК та Фг (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Значення показників коагуляційної активності плазми крові у пацієнтів I та II груп, Me (25%;75%)

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=38)	II група (n=61)	Контрольна група (n=14)	p
ТЧ, с.	10,94 (10,09; 12,44)	11,46 (10,10; 13,32)	10,80 (10,10; 11,20)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
АЧТЧ, с.	31,95 (22,15; 38,60)	32,05 (25,65; 41,70)	30,00 (26,80; 33,20)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
РФМК, 10^{-2} г/л	8,00 (6,50; 12,00)	11,00 (5,50; 17,00)	4,00 (3,50; 4,50)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ПТІ, %	95,00 (90,00; 100,00)	93,00 (90,00; 100,00)	100,00 (90,00; 105,00)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Фібриноген, г/л	3,10 (2,70; 3,30)	3,10 (2,70; 3,60)	2,90 (2,60; 3,20)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітка 1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи.

Примітка 2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та контрольною групою.

Примітка 3. p_3 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та контрольною групою.

При аналізі деяких показників нами не виявлено вірогідної різниці між обстеженими всіх груп ($p > 0,05$). Так у пацієнтів I групи ТЧ складав 10,94 (10,09; 12,44) с., II групи – 11,46 (10,10; 13,32) с., в групі контролю – 10,80 (10,10; 11,20) с. Вміст фібриногену у I та II групах був майже однаковим. Так, у пацієнтів I групи вміст фібриногену становив 3,10 (2,70; 3,30) г/л, у обстежених II групи – 3,10 (2,70; 3,60) г/л та в групі контролю – 2,90 (2,60; 3,20) г/л.

Вміст РФМК у пацієнтів I групи перевищував контрольні значення в 2 рази ($p < 0,001$), а в групі хворих на ГХ з супутньою ІХС в 2,75 рази ($p < 0,001$), що свідчило про активацію фібриноутворення. Проте, вірогідної різниці між двома порівнюваними групами не виявлено ($8,00 (6,50; 12,00) \times 10^{-2}$ г/л та $11,00 (5,50; 17,00) \times 10^{-2}$ г/л; $p > 0,05$). Таким чином, активність фібриноутворення у пацієнтів I та II групи є високою та не залежить від вмісту фібриногену. Дані зміни свідчать про те, що III фаза процесу згортання крові (фібриноутворення) мала майже однакову тривалість у порівнюваних групах хворих.

Визначення активності I (протромбіназоутворення) та II (тромбіноутворення) етапів гемокоагуляції показало, що значення ПТІ, яке є відображенням II фази та одночасно зовнішнього шляху згортання крові достовірно не відрізнялось між порівнюваними групами ($p > 0,05$). Проте, спостерігалось зниження ПТІ у хворих I групи на 5 % порівняно з групою контролю (95,00 (90,00; 100,00) % проти 100,00 (90,00; 105,00) % відповідно; $p < 0,05$), у хворих II групи на 7 % (відповідно 93,00 (90,00; 100,00) % проти 100,00 (90,00; 105,00) %, $p < 0,05$). Показник АЧТЧ, який за умов визначення ПТІ та ТЧ відображає активність утворення протромбіназного комплексу, вірогідно не відрізнявся в групах обстеження (31,95 (22,15; 38,60) с. та 32,05 (25,65; 41,70) с. відповідно проти 30,00 (26,80; 33,20) с. групи контролю). Дані зміни можуть свідчити про компенсацію підвищеної активності заключних ланок гемостазу.

Про активність антикоагулянтної ланки робили висновок за вмістом АТ III та ПС. Фібринолітичну ланку оцінювали за часом ХЗФ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Значення показників антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу плазми крові у пацієнтів I та II груп, Me (25%; 75%)

Показник, одиниці вимірювання	I група (n=38)	II група (n=61)	Контрольна група (n=14)	p
ПС, НС	0,80 (0,55; 1,25)	0,89 (0,78; 1,04)	1,00 (0,87; 1,20)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
АТ III, %	76,00 (60,00; 95,00)	80,00 (66,00; 103,00)	90,00 (80,00; 110,00)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Час ХЗФ, хв.	15,50 (11,00; 24,00)	20,00 (14,00; 35,00)	8,00 (7,00; 11,00)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Примітка 1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та II групи. Примітка 2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими I групи та контрольною групою. Примітка 3. p_3 – вірогідність різниці показників між хворими II групи та контрольною групою.				

Небезпечно, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. Про це свідчило зменшення активності АТ III в 1,2 раза ($p < 0,05$) та в 1,13 раза ($p < 0,05$) у хворих обох груп (76,00 (60,00; 95,00) % та 80,00 (66,00; 103,00) % відповідно проти 90,00 (80,00; 110,00) % групи контролю. Виснаження антикоагулянтного потенціалу спостерігалось також і в системі протеїну С. Проте, дані зміни не набували статистичної значущості. У пацієнтів I групи рівень протеїну С становив 0,80 (0,55; 1,25) НС, II групи – 0,89 (0,78; 1,04) НС, в групі контролю – 1,00 (0,87; 1,20) НС.

Таким чином, антикоагулянтна ланка гемостазу зазнає змін у пацієнтів з гіпертонічною хворобою незалежно від поєднання з ішемічною хворобою серця.

При збереженому балансі між ланками коагуляційного гемостазу активація згортання призводить одночасно до посилення фібринолізу, що підтримує рідкий агрегантний стан крові та запобігає тромбоутворенню. У першу чергу це відбувається за рахунок ХЗФ. Проте, серед обстежених нами хворих подібної залежності не спостерігалось. Слід зазначити, що негативна тенденція у змінах протизгортуючого потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові. XIIa-залежний фібриноліз був значно пригніченим відносно контролю як у хворих на ГХ (в 1,9 раза, $p < 0,001$), так і при поєднанні ІХС з ГХ (в 2,5 рази, $p < 0,001$), при цьому фібринолітична активність у групі хворих на ГХ з ІХС була в 1,3 раза меншою, ніж при ГХ ($p < 0,05$) (15,50 (11,00; 24,00) хв. та 20,00 (14,00; 35,00) хв. відповідно проти 8,00 (7,00; 11,00) хв. в групі контролю).

Оскільки зміни показників системи згортання крові мали різну спрямованість, для полегшення інтерпретації змін активності гемокоагуляції нами були обраховані індекси тромбофілії за всіма показниками, а також інтегральні індекси тромбофілії [165]. Так, для розрахунку індексу за ТЧ нами обчислено відношення ТЧ групи контролю до ТЧ пацієнтів I та II груп (10,8 с. / 10,94 с. та 10,8 с. / 11,46 с. відповідно). Індекс за рівнем АЧТЧ розраховували як відношення до значення АЧТЧ обстежених пацієнтів I та II групи відповідного показника групи контролю (відповідно 30,0 с. / 31,95 с. та 30,0 с. / 32,05 с.). Індеси за вмістом фібриногену, РФМК та ППІ розраховували навпаки: відношення відповідних показників до групи контролю отриманих даних обстежених пацієнтів I та II групи (3,10 г/л / 2,90 г/л та 3,10 г/л / 2,90 г/л; $8,00 \times 10^{-2}$ г/л / $4,00 \times 10^{-2}$ г/л та $11,00 \times 10^{-2}$ г/л / $4,00 \times 10^{-2}$ г/л; 95,00 % / 100,00 % та 93,00 % / 100,00 % (рис. 4.1).

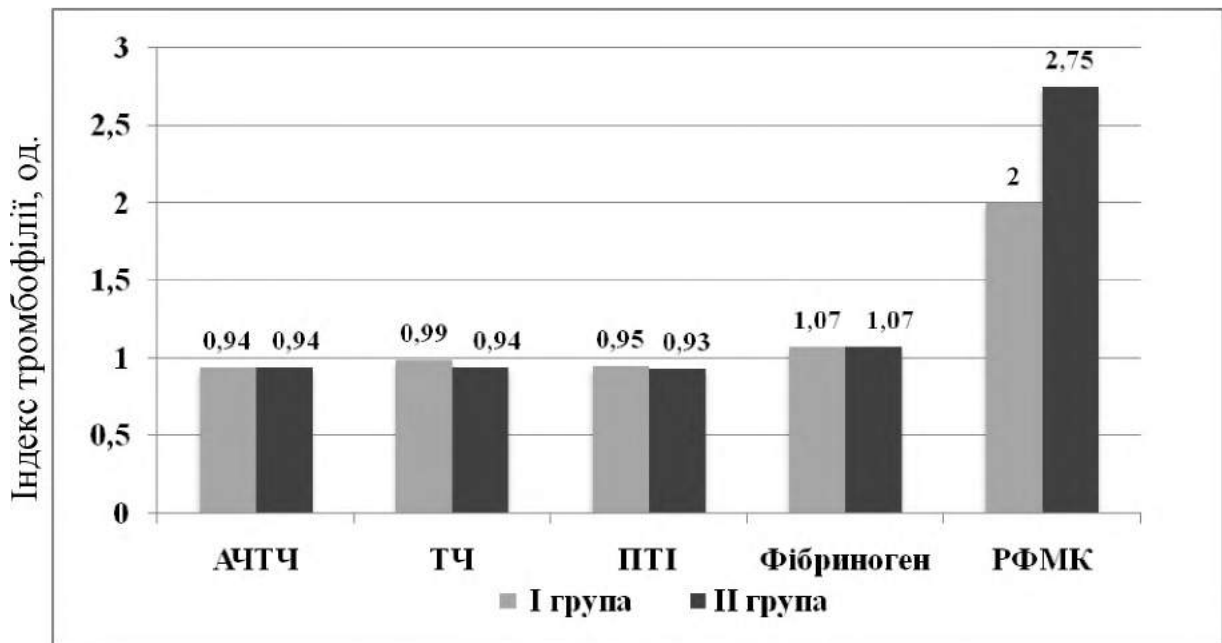


Рисунок 4.1 – Індекс тромбофілії показників згортувальної ланки гемостазу у пацієнтів I та II груп

Індекс за ТЧ у пацієнтів I та II групи був відповідно 0,99 та 0,94, індекс за АЧТЧ – 0,94 та 0,94, індекс за ПТІ 0,95 та 0,93, індекс за Фг – 1,07 та 1,07, індекс за РФМК – 2 та 2,75. При аналізі індексу тромбофілії згортуючої ланки гемостазу було виявлено, що лише індекс тромбофілії за РФМК значно перевищував норму, що свідчило про активацію заключного етапу утворення згустку в обох обстежуваних групах. Індеси тромбофілії інших показників згортання коливались біля одиниці, незначно відхиляючись в бік збільшення або зменшення.

Рівень АТ III та час ХЗФ вірогідно мали різницю у пацієнтів обох груп у порівнянні із показниками групи контролю. Індекс за ХЗФ вираховували за відношенням до показника групи контролю показників пацієнтів I та II групи (відповідно 15,50 хв. / 8,00 хв. та 20,00 хв. / 8,00 хв.). Індекс за рівнем ПС – як відношення даних пацієнтів групи контролю до отриманих результатів обстежених хворих I та II групи (відповідно 1,00 НС / 0,80 НС та 1,00 НС / 0,75 НС). Індекс за АТ III розраховували за відношенням показника

обстежених групи контролю до отриманих результатів пацієнтів I та II групи (відповідно 90,00 % / 76,00 % та 90,00 % / 80,00 %) (рис. 4.2).

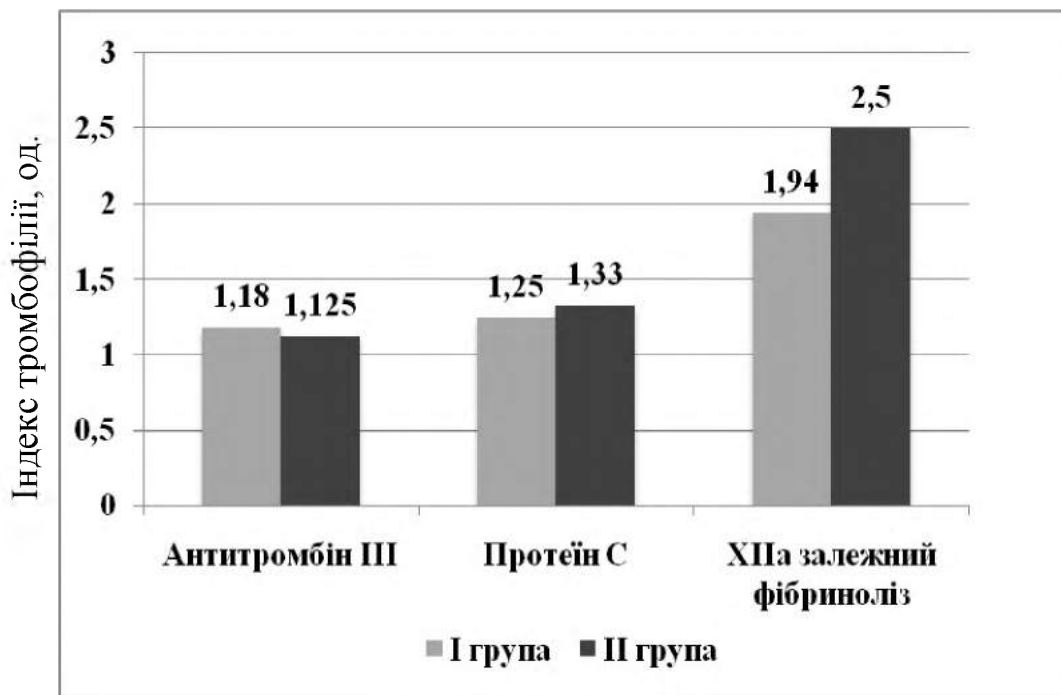


Рисунок 4.2 – Індеси тромбофілії показників протизгортувальної ланки гемостазу у пацієнтів I та II груп

Індекс за антитромбіном III у пацієнтів I та II групи був відповідно 1,18 та 1,125; індекс за протеїном С – 1,25 та 1,33, індекс за XIIIa-залежним фібринолізом – 1,94 та 2,5. Звертає на себе увагу, що індеси тромбофілії показників антикоагулянтної ланки майже не відрізнялись від одиниці. Натомість вказаний індекс тромбофілії XIIIa-залежного фібринолізу свідчив про виражену протромботичну схильність.

При обчисленні інтегральних індесів тромбофілії з'ясувалось, що як у хворих на ГХ, так і пацієнтів із ГХ та ІХС найбільш тромбофілічних змін зазнає фібринолітична ланка (рис. 4.3).

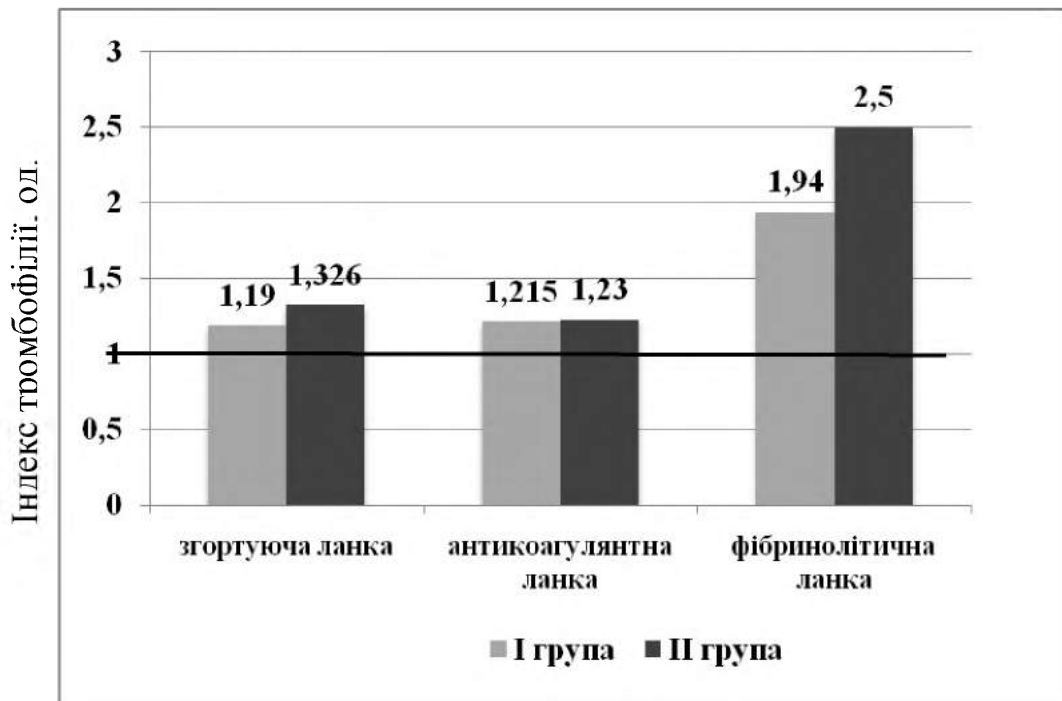


Рисунок 4.3 – Інтегральні індекси тромбофілії показників згортувальної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у пацієнтів I та II груп

Так, інтегральний індекс згортуючої ланки у обстежених I групи становив 1,19, у пацієнтів II групи – 1,326. Показники індексів антикоагулянтної та фібринолітичної ланок відповідно склали 1,215 та 1,23 і 1,94 та 2,5.

Отже, було виявлено, що для пацієнтів з ГХ та її поєднанням з ІХС характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Активація згортуючого потенціалу крові, як у хворих на ГХ, так і при поєднанні ГХ з ІХС відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. При цьому найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні ГХ з ІХС.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [168, 169].

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ ТА СТАНУ ТРОМБОЦИТАРНО-ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

5.1 Стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з супутньою мікроальбумінурією

Для вивчення зв'язку мікроальбумінурії та стану плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу, нами було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових осіб (група контролю) та 99 пацієнтів із ГХ II ст. (хворі I та II групи), які були співставні за віком та статтю. Мікроальбумінурія виявлена у 41 пацієнта з ГХ II ст.

У хворих на ГХ II ст., незалежно від наявності МАУ, спостерігалась активація окремих ланок згортання крові (табл. 5.1).

У групі хворих на ГХ з супутньою мікроальбумінурією спостерігається значне підвищення вмісту РФМК, яке не тільки більше за контрольні значення в 3,5 раза ($14,38 \pm 1,19 \times 10^{-2}$ г/л проти $4,14 \pm 0,16 \times 10^{-2}$ г/л; $p < 0,001$), але і на 47,6 % є вищим ($p < 0,01$) за групу хворих без МАУ ($9,74 \pm 0,90 \times 10^{-2}$ г/л), що може свідчити про значну активацію останньої ланки згортання крові – фібриноутворення. Слід зазначити, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту фібриногену у всіх досліджуваних групах ($3,06 \pm 0,12$ г/л, $2,99 \pm 0,12$ г/л та $2,90 \pm 0,17$ г/л відповідно; $p > 0,05$), тобто не могли залежати безпосередньо від вмісту фібриногену, а визначались, зокрема, процесами активації останньої ланки гемокоагуляції.

Неоднозначні дані були отримані нами щодо показника АЧТЧ. Так, у групі хворих на ГХ 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 на ГХ 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 зсув в бік гіпокоагуляції. Цей факт можна пояснити збереженням компенсаторних механізмів у відповідь на

активацію останньої ланки – фібриноутворення та певним збереженням активності природних антикоагулянтів.

Таблиця 5.1 – Значення показників згортувальної ланки гемостазу плазми крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II ст. ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	ГХ II ст. з МАУ (n=41)	ГХ II ст. без МАУ (n=58)	Контрольна група (n=14)	p
Згортувальна ланка				
ТЧ, с.	11,38±0,42	11,87±0,47	10,7±0,21	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
АЧТЧ, с.	27,83±1,42	36,76±1,72	29,98±0,87	p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05
РФМК, 10 ⁻² г/л	14,38±1,19	9,74±0,90	4,14±0,16	p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
ПТІ, %	92,64±1,00	93,42±1,35	98,57±1,61	p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Фібриноген, г/л	3,17±0,10	3,16±0,10	2,90±0,17	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Примітка 1. p ₁ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та без МАУ.				
Примітка 2. p ₂ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та контрольною групою.				
Примітка 3. p ₃ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. без МАУ та контрольною групою.				

Суттєві зміни відбувались у хворих обох досліджуваних груп з боку фібринолітичної активності (табл. 5.2). Так, XIIIa-залежний фібриноліз як при наявності МАУ (20,41±3,58 хв. проти 8,64±0,65 хв.; p<0,001), так і без МАУ (38,95±10,4 хв. проти 8,64±0,65 хв.; p<0,001) був набагато довшим за контрольне значення без суттєвої міжгрупової різниці (p>0,05).

Таблиця 5.2 – Значення показників протизгортувальної ланки гемостазу плазми крові у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II ст. (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	ГХ II ст. з МАУ (n=41)	ГХ II ст. без МАУ (n=58)	Контрольна група (n=14)	p
Антикоагулянтна система				
Протеїн С, НС	0,85±0,05	1,06±0,06	1,01±0,05	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
Антитромбін III, %	67,06±4,98	86,81±3,25	94,29±4,65	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05
Фібринолітична ланка				
Час ХПа- залежного фібринолізу, хв.	22,62±2,78	28,00±4,10	8,64±0,65	p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Примітка 1. p ₁ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та без МАУ.				
Примітка 2. p ₂ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та контрольною групою.				
Примітка 3. p ₃ – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. без МАУ та контрольною групою.				

Виражені зміни відбувались також і з боку системи природних антикоагулянтів. Проте, вказані зміни були статистично значущими по відношенню до групи контролю лише у групі хворих на ГХ з МАУ, а у групі хворих на ГХ без МАУ вони суттєво не відрізнялись від групи контролю. З боку АТ III спостерігалось значне пригнічення його активності у групі хворих з МАУ – на 29 % по відношенню до групи контролю (67,06±4,98 % проти 94,29±4,65 %; p<0,01) та на 23 % по відношенню до групи хворих без мікроальбумінурії (67,06±4,98 % проти 86,81±3,25 %; p<0,01).

Подібні зміни спостерігались і з боку системи протеїну С. 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 ($1,06 \pm 0,06$ НС; $p < 0,05$). Отже, наявність мікроальбумінурії чинить найбільш виражений вплив на активність природних антикоагулянтів, що в свою чергу відбивається на активності фібриноутворення, відображенням чого є рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів.

Враховуючи різноспрямованість гемостазіологічних змін, нами було розраховано індекси тромбофілії за кожним із показників з подальшим обчисленням загального індексу тромбофілії за О. Й. Грицюком [165] (рис.5.1).

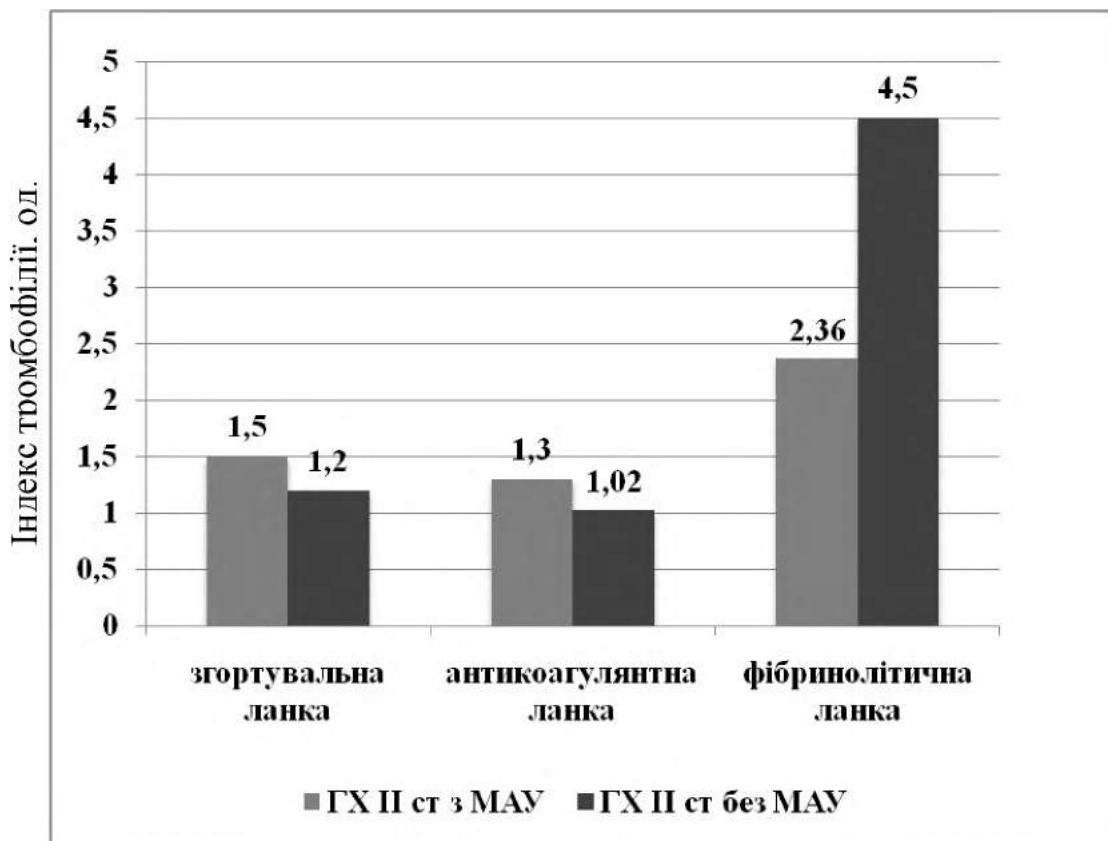


Рисунок 5.1 – Індекс тромбофілії показників гемостазу у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії залежно від наявності мікроальбумінурії

При розрахунку загального індексу тромбофілії по групах показників, які відображають різні ланки згортання крові, нами було виявлено збільшення індексу тромбофілії згортувальної ланки гемостазу – 1,5 та 1,2 в обох групах відповідно. Також спостерігалось значне підвищення індексу тромбофілії по фібринолітичній ланці – 2,36 та 4,5 у групах відповідно.

Отже, у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії незалежно від вираженості мікроальбумінурії спостерігається значне пригнічення фібринолітичної активності крові та активації останніх ланок згортання крові – фібриноутворення. Наявність мікроальбумінурії асоціюється з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднується із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчить зменшення вмісту антитромбіну III та протеїну C.

5.2 Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з супутньою мікроальбумінурією

При узагальненні отриманих даних враховували, що пацієнти досліджуваних груп приймали антитромбоцитарні засоби, що могло певним чином вплинути на порівняння показників тромбоцитарного гемостазу з групою контролю. Проте, аналіз частоти застосування антитромбоцитарних препаратів в групах хворих з МАУ та без МАУ показав, що групи були порівнювані за даним параметром.

Серед пацієнтів із ГХ II стадії 41 особа мала мікроальбумінурію, у решти 58 – мікроальбумінурію не виявлено (табл. 5.3). Аналіз агрегації дозволив виявити значне зниження АДФ і АК-індукованої агрегації ($p < 0,05$) в групах обстежуваних хворих, відповідно 19,05 % (10,60; 33,00) та 18,50 % (5,64; 39,60) проти 34,85 % (30,30; 42,60) групи контролю за ступенем АДФ-індукованої агрегації; 14,64 % (1,76; 26,10) та 2,05 % (0,53; 7,59) проти 28,66 % (22,00; 35,30) групи контролю за АК-індукованою агрегацією. Це може бути обумовлено лікуванням даної категорії пацієнтів

ацетилсаліциловою кислотою, яка безпосередньо впливає на агрегацію, стимульовану арахідоною кислотою. Оскільки ряд пацієнтів в якості антиагрегантної терапії приймав клопідогрель, то зниження вираженості АДФ-агрегації у пацієнтів обстежуваних груп може бути пов'язано саме з цим фактом.

Таблиця 5.3 – Показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ 3 та без МАУ, Ме (25%;75%)

Показники, одиниці вимірювання	ГХ II ст. з МАУ (n=41)	ГХ II ст. без МАУ (n=58)	Контрольна група (n=14)	p
Ступінь спонтанної агрегації, %	0,47 (0,37; 1,07)	0,81 (0,25; 4,21)	0,86 (0,48; 1,14)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	19,05 (10,60; 33,00)	18,50 (5,64; 39,60)	34,85 (30,30; 42,60)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$
Ступінь АК індукованої агрегації, %	14,64 (1,76; 26,10)	2,05 (0,53; 7,59)	28,65 (22,00; 35,30)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	24,10 (5,53; 34,70)	30,95 (10,75; 47,95)	21,74 (16,18; 25,10)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	9,44 (3,01; 23,30)	10,90 (5,12; 20,80)	18,30 (2,66; 34,80)	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Примітка 1. p_1 – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та без МАУ. Примітка 2. p_2 – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. з МАУ та контрольною групою. Примітка 3. p_3 – вірогідність різниці показників між хворими на ГХ II ст. без МАУ та контрольною групою.				

Статистично значущих відмінностей між показниками агрегації пацієнтів з і без мікроальбумінурії з іншими індукторами агрегації нами знайдено не було.

Звертає на себе увагу, що незважаючи на лікування антитромбоцитарними препаратами, колаген і адреналін-індукована агрегація істотно не відрізнялися від групи контролю ($p > 0,05$). Так, колаген-індукована агрегація у пацієнтів із ГХ II ст. та МАУ відповідала 24,10 % (5,53; 34,70) та у обстежених із ГХ II ст. без МАУ – 30,95 % (10,75; 47,95) проти групи контролю – 21,74 % (16,18; 25,10). Ступінь адреналін-індукованої агрегації у пацієнтів з ГХ та МАУ складав 9,44 % (3,01; 23,30), серед обстежених без МАУ – 10,90 % (5,12; 20,80) в порівнянні із групою контролю – 18,30 % (2,66; 34,80).

При аналізі отриманих даних, ступінь спонтанної агрегації також не мав вірогідних відмінностей у всіх обстежених, відповідно 0,47 % (0,37; 1,07), 0,81 % (0,25; 4,21) та 0,86 % (0,48; 1,14), $p > 0,05$.

Узагальнюючи вищевказане, слід зазначити, що наявність супутньої мікроальбумінурії супроводжується неадекватним зниженням АК-стимульованої агрегації тромбоцитів (асоціюється з більш високими показниками АК-індукованої агрегації тромбоцитів), що може бути непрямим відображенням меншої ефективності ацетилсаліцилової кислоти у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії за наявності мікроальбумінурії, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [170-174].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ МІКРОАЛЬБУМІНУРІЇ НА РИЗИК РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Для визначення та обґрунтування ролі мікроальбумінурії як незалежного предиктору розвитку атеротромботичних ускладнень, нами було проаналізовано відношення шансів виникнення гострого коронарного синдрому та гострого порушення мозкового кровообігу впродовж одного року спостереження у пацієнтів із ГХ (пацієнти I, II та III групи, n=151) (рис. 6.1).

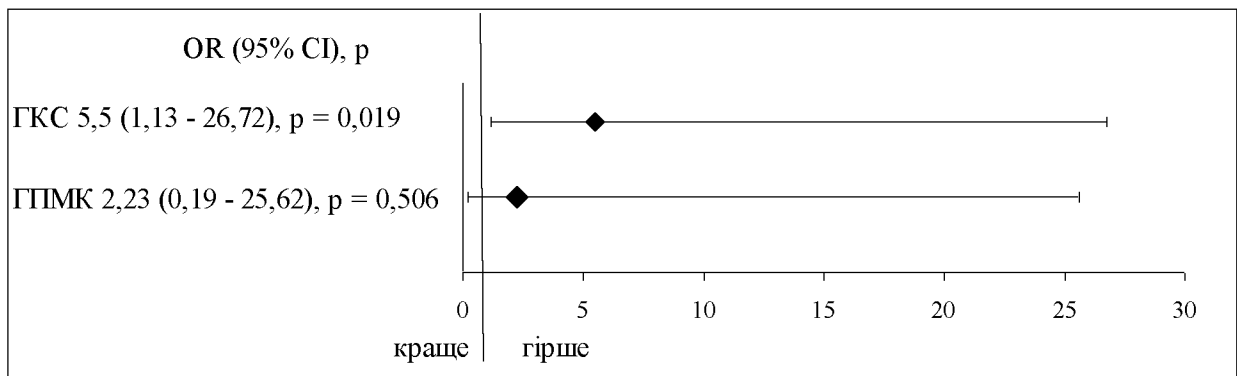


Рисунок 6.1 – Прогностична значущість МАУ у виникненні атеротромботичних ускладнень у пацієнтів з ІХС та супутньою ГХ

Серед пацієнтів з МАУ було зафіксовано 9 випадків ГКС та 2 випадки ГПМК, а саме – 4 ГІМ з патологічним зубцем Q, 3 ГІМ без патологічного зубця Q, 2 нестабільних стенокардії, 1 ішемічний інсульт та 1 транзиторна ішемічна атака. Серед пацієнтів без МАУ було виявлено 2 випадки ГКС, а саме 1 ГІМ без патологічного зубця Q та 1 нестабільна стенокардія і 1 транзиторна ішемічна атака.

Було з'ясовано, що серед вказаних атеротромботичних ускладнень наявність МАУ на момент початку дослідження 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) (табл. 6.1).

Решта атеротромботичних ускладнень не асоціювалось із наявністю мікроальбумінурії. Тому подальший аналіз проводився в групі хворих, у яких розвинувся ГКС впродовж року спостереження.

Таблиця 6.1 – Прогностична модель виникнення атеротромботичних ускладнень у пацієнтів різних груп залежно від наявності мікроальбумінурії

Ускладнення	p	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensitivity Specificity
ГКС	0,019	5,5	1,13 26,72	4,94	1,09 22,37	0,818 0,550
ГПМК	0,506	2,23	0,19 25,62	2,19	0,20 24,16	0,667 0,527

Примітка 1. OR-відношення шансів.
Примітка 2. CI-довірчий інтервал;
Примітка 3. RR-відносний ризик;
Примітка 4. Sensitivity-чутливість;
Примітка 5. Specificity-специфічність.

Нами було проаналізовано вплив анамнестичних чинників на ризик розвитку ГКС у цієї категорії пацієнтів. Було оцінено вплив тривалості захворювання (ІХС та ГХ тривалістю більше 10 років), наявність в анамнезі ГІМ та ГПМК, а також такі чинники, як стать та вік (рис. 6.2).

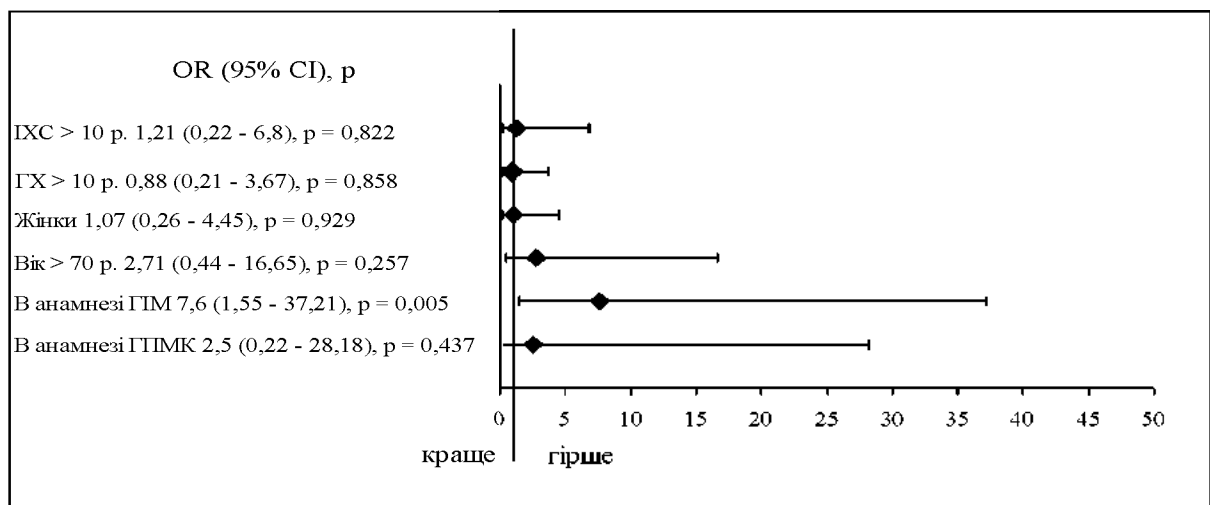


Рисунок 6.2 – Прогностична значущість анамнестичних показників у виникненні ГКС у пацієнтів з МАУ

З'ясовано, розвиток ГКС у когорті пацієнтів з мікроальбумінурією асоціювався з наявністю в анамнезі перенесеного ГІМ, що підвищувало ризик розвитку ГКС в 7,6 рази (OR=7,6; 95 % CI 1,55-37,21; p=0,005).

Моделювання клінічного перебігу показало, що із анамнестичних даних ні тривалість ГХ, ні давність ІХС не відігравали значення в ризику розвитку ГКС (табл. 6.2). Так, відношення шансів виникнення події було майже однаково низьким при давності понад 10 років ГХ та ІХС, що відповідно становило OR=0,88 при 95 % CI 0,21-3,67; p=0,858 і OR=1,21 при 95 % CI 0,22-6,8; p=0,822.

Таблиця 6.2 – Прогностична значущість анамнестичних показників у виникненні ГКС у пацієнтів з МАУ

Ускладнення	Pearson p	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensitivity Specificity
ІХС >10 р.	0,822	1,21	0,22 6,8	1,18	0,27 5,22	0,222 0,810
ГХ >10 р.	0,858	0,88	0,21 3,67	0,89	0,26 3,13	0,444 0,524
Жінки	0,929	1,07	0,26 4,45	1,06	0,3 3,7	0,556 0,460
Вік >70 р.	0,257	2,71	0,44 16,65	2,29	0,56 9,4	0,222 0,905
ГІМ в анамнезі	0,005	7,6	1,55 37,21	4,96	1,57 15,7	0,444 0,905
ГПМК в анамнезі	0,437	2,5	0,22 28,18	2,13	0,33 13,51	0,111 0,952
Примітка 1. OR-відношення шансів. Примітка 2. CI-довірчий інтервал; Примітка 3. RR-відносний ризик; Примітка 4. Sensitivity-чутливість; Примітка 5. Specificity-специфічність.						

Відомо, що чоловіча стать та вік самі по собі вважаються факторами ризику серцево-судинної патології, проте, у нашому дослідженні не було

знайдено статистично значущих відмінностей між пацієнтами чоловічої та жіночої статі (OR=1,07; 95 % CI 0,26-4,45; p=0,929). Вік також не відігравав істотної ролі на ризик розвитку ГКС, проте відмічена тенденція вдвічі більшого ризику події у хворих на ГХ з супутньою МАУ, де OR=2,71 при 95 % CI 0,44-16,65; p=0,257.

Отже, із проаналізованих факторів ризику розвитку ГКС тільки наявність в анамнезі гострого інфаркту міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою мікроальбумінурією асоціювалась із виникненням ГКС.

Крім цього, у вказаній групі пацієнтів, тобто у тих, в кого виник ГКС (хворі на ГХ з мікроальбумінурією), нами було проаналізовано зміни показників системи гемокоагуляції на момент початку дослідження (рис.6.3).

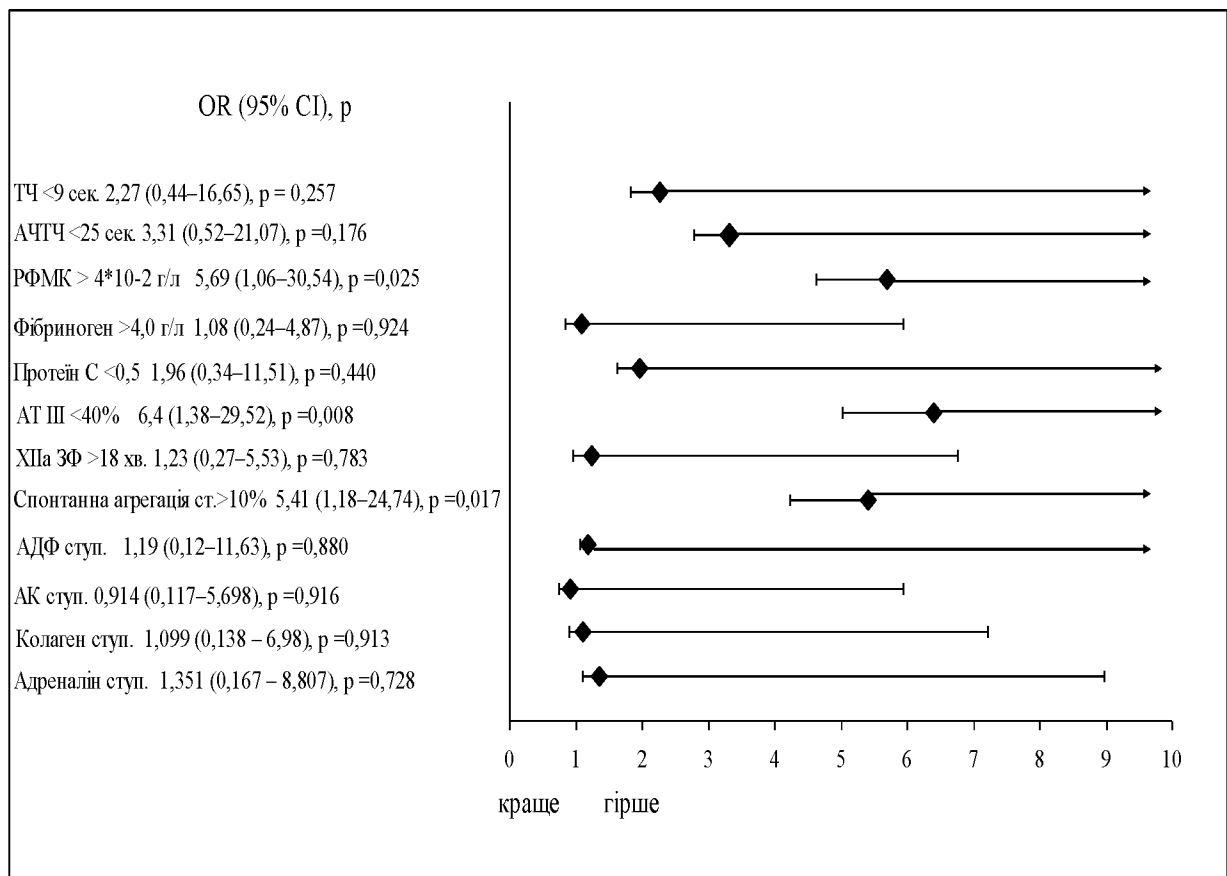


Рисунок 6.3 – Прогностична значущість показників гемокоагуляції у виникненні ГКС у пацієнтів з МАУ

Були проаналізовані показники, які відображають тромбоцитарний гемостаз (спонтанна агрегація тромбоцитів, агрегація індукована АДФ, АК, колагеном та адреналіном), згортуючу систему крові (Фг, ТЧ, АЧТЧ, РФМК), а також протизгортуючий потенціал крові (антикоагулянти – АТ III та ПС, фібринолітична ланка – ХЗФ) та відмічено достовірні коагуляційні фактор ймовірності розвитку ГКС (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Прогностична значущість показників гемокоагуляції у виникненні ГКС у пацієнтів з МАУ

Показник	Pearson p	OR	95 % CI	RR	95 % CI	Sensit. Specif.
ТЧ < 9 с.	0,257	2,71	0,44 16,65	2,29	0,56 9,4	0,222 0,905
АЧТЧ < 25 с.	0,176	3,31	0,52 21,07	2,65	0,66 10,63	0,222 0,921
РФМК > 4×10^{-2} г/л	0,025	5,69	1,06 30,54	4,63	1,01 21,31	0,960 0,645
Фібриноген > 4,0 г/л	0,924	1,08	0,24 4,87	1,07	0,29 3,98	0,333 0,683
Протеїн С < 0,5 НС	0,440	1,96	0,34 11,51	1,77	0,42 7,53	0,222 0,873
АТ III < 40 %	0,008	6,4	1,38 29,52	4,86	1,31 18,04	0,906 0,796
ХШа ЗФ > 18 хв.	0,783	1,23	0,27 5,53	1,2	0,32 4,51	0,667 0,381
Спонтанна агрегація ст. > 10 %	0,017	5,41	1,18 24,74	4,26	1,14 15,91	0,906 0,764
АДФ ступ.	0,880	1,19	0,12 11,63	1,16	0,16 8,25	0,111 0,905
АК ступ.	0,916	0,92	0,17 5,03	0,92	0,21 4,14	0,222 0,762
Колаген ступ.	0,913	1,1	0,2 6,11	1,09	0,24 4,82	0,222 0,794
Адреналін ступ.	0,728	1,35	0,24 7,62	1,3	0,3 5,68	0,222 0,825
Примітка 1. OR-відношення шансів. Примітка 2. CI-довірчий інтервал; Примітка 3. RR-відносний ризик; Примітка 4. Sensitivity-чутливість; Примітка 5. Specificity-специфічність.						

Найбільше прогностичне значення мало підвищення вмісту РФМК $> 4 \times 10^{-2}$ г/л та зниження вмісту 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 антитромбіну III (OR 6,4; 95 % CI 1,38 – 29,52; $p=0,008$).

Оцінюючи агрегацію тромбоцитів, відмічено зростання ризику розвитку несприятливої події в 5,41 рази при збільшенні ступеня спонтанної агрегації > 10 % (OR 5,41; 95 % CI 1,18-24,74; $p=0,017$). Слід зазначити, що відношення шансів ймовірності ГКС було майже однаково низьким при збільшенні АК-індукованої, колаген-індукованої та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, що відповідно становило OR=0,92 при 95 % CI 0,17-5,03, $p=0,916$; OR=1,1 при 95 % CI 0,2-6,11, $p=0,913$ та OR=1,19 при 95 % CI 0,12-11,63, $p=0,880$. Відношення шансів ймовірності ГКС при збільшенні адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів було дещо вищим (OR=1,35 при 95 % CI 0,24-7,62), проте це не набувало рівня статистичної значущості.

При аналізі решти показників системи згортання крові, які були обрані для характеристики стану всіх ланок гемокоагуляції, достовірного зв'язку із виникненням ГКС виявлено не було.

Таким чином, мікроальбумінурія, як відомий незалежний фактор ризику серцево-судинної патології, асоціюється із збільшенням частоти виникнення гострого коронарного синдрому. При цьому у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ІХС ризик розвитку гострого коронарного синдрому пов'язаний із наявністю в анамнезі вже перенесеного гострого інфаркту міокарда та безпосередньо асоціюється з такими гемостазіологічними показниками, як збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів більше ніж 10 %, підвищення вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів вище ніж 4×10^{-2} г/л та зниження вмісту антитромбіну III менше ніж 40 %.

Отже, таке моделювання клінічних ситуацій у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою мікроальбумінурією дає можливість прогнозувати серцево-судинні події та рекомендувати проведення контролю за вищевказаними показниками гемостазу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях та викладені у доповідях [175].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія є незалежним фактором ризику серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань і залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [1, 2]. АГ пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ІХС та часто з нею поєднується [4, 5]. ІХС – найпоширеніша патологія в світі та Україні зокрема [6, 7]. 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 ГХ [10].

В останні роки все більша увага приділяється стратифікації факторів ризику при ГХ. Одним із найбільш несприятливих серед них є МАУ - важливий маркер ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних [11, 12]. У сучасних Американських та Європейських клінічних рекомендаціях з діагностики та лікування АГ визначена доцільність проведення тесту на МАУ [16, 17].

Традиційно, показники гемокоагуляції вивчались у хворих як на ІХС, так і на ГХ та були визначені фактори ризику тромбгеморагічних ускладнень, однак існують лише поодинокі роботи, які свідчать про те, що у хворих з мікроальбумінурією процеси гемокоагуляції зазнають суттєвих змін [18-20], в той же час комплексного обстеження хворих із врахуванням змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу в літературі немає. Не вивчено прогностичні можливості ризику розвитку ускладнень наявних змін з боку нирок та різних ланок системи гемостазу у пацієнтів із ГХ та супутньою ІХС.

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

Метою роботи було 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.

Для досягнення поставленої мети намічено виконання таких завдань:

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.

Дизайном передбачено відкрите, проспективне, рандомізоване, моноцентрове 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 ШКФ < 30 мл/хв./ $1,73$ м²) та печінки, інші тяжкі супутні захворювання, відмова від участі у дослідженні.

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 хворі 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.

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).

Обстеження хворих, відповідно до мети та задач дослідження, включало загальноклінічні методи - збір анамнезу, оцінку соматичного статусу, загальноклінічні лабораторні обстеження, біохімічні – для визначення вмісту альбуміну та креатиніну в сечі.

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 по кожному з показників агрегації тромбоцитів із подальшим розрахунком сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів.

Показники плазмового гемостазу визначали на коагулометрії «Amelung» КС 4А за стандартною методикою. Коагуляційна активність плазми визначалась за ТЧ, АЧТЧ, ППТ, кількістю РФМК, та концентрацією Фг; антикоагулянтна ланка досліджувалась за допомогою визначення активності системи ПС та АТ III; 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 перцентилів).

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. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці – з поправкою Йетса). 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.

В першому розділі дисертаційної роботи проведений аналіз літературних даних щодо поширеності ІХС та ГХ, вивчення факторів ризику, а також обґрунтована необхідність визначення зв'язку МАУ та стану тромбоцитарно-плазмовео гемостазу у пацієнтів з ІХС та ГХ.

У другому розділі описано матеріали і методи дослідження та подана клінічна характеристика хворих.

У третьому розділі представлено результати дослідження тромбоцитарно-плазмовео гемостазу у хворих на ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії. Для оцінки активності тромбоцитарного гемостазу нами було обстежено 127 осіб: 14 практично здорових, 61 хворий на ІХС з супутньою ГХ II стадії, 52 хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії. Пацієнти всіх груп були співставні за віком, коморбідністю, призначеним лікуванням. Оцінка функції тромбоцитів здійснювалась за допомогою визначення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів.

Слід враховувати, що всі хворі обох досліджуваних груп мали супутню ІХС, з приводу якої проводилось антитромбоцитарне лікування. З метою антитромбоцитарного лікування застосовувалась АСК в середній дозі 75-100 мг на добу (75,4 % пацієнтів II групи та 75 % III групи) та клопідогрель 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.

При порівнянні функціональної активності тромбоцитів у хворих на ІХС з супутньою ГХ II та III стадії звертав на себе увагу достатньо високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів в обох досліджуваних групах. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів в II групі хворих був майже однаковим із показником контрольної групи ($p > 0,05$), а у хворих III групи показник спонтанної агрегації тромбоцитів перевищував показник контролю в 2,06 рази, що було вірогідно (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 ($p < 0,01$).

Отримані результати підтверджуються даними інших дослідників. Dash D. (2015) при вивченні каскадного механізму активації тромбоцитів у 44 пацієнтів з ІХС та 35 здорових осіб виявив відсутність агрегації у здорових, проте у пацієнтів з ІХС існувала виражена ендотеліальна дисфункція, яка оцінена за рівнем вазоконстрикції на рівні ендотеліну-1 [176]. Бурячкова Л.И. та співавтори (2009) при обстеженні 199 пацієнтів з ІХС оцінили зміни активності тромбоцитів та виявили, що 59,8 % пацієнтів мали стійкість до антитромбоцитарної терапії [177].

Враховуючи, що 75,4 % пацієнтів II групи та 75 % III групи приймали АСК, нами було прийнято рішення провести порівняльну оцінку агрегації тромбоцитів, стимульованої АК, враховуючи, що саме цей патогенетичний шлях пригнічує АСК. Слід зазначити, що як у групі хворих на ІХС з супутньою ГХ II стадії, так і в групі хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії, застосування АСК супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня АК-індукованої агрегації тромбоцитів. Проте, у пацієнтів з III групи її ступінь виявився в 3,3 рази вищим за показник II групи ($p < 0,05$), що свідчило про менш виразну відповідь тромбоцитів пацієнтів з ІХС з супутньою ГХ III стадії на застосування АСК.

Отримані дані збігаються з результатами Michiels J.J. та співавт. (2015), які довели, що аспірин знімає периферичні та церебральні порушення ішемії шляхом незворотного інгібування активності циклооксигенази тромбоцитів (COX-1) та агрегації *ex vivo*. Якщо пацієнти не отримують ацетилсаліцилову кислоту, існує високий ризик артеріального тромбозу [178]. Karmohapatra S. K. і співавт. (2007) відтворили в експерименті на щурах стимуляцію синтезу NO ацетилсаліциловою кислотою за рахунок чого відбувається тромболізіс *invitro*. Тромболітичний ефект виявився подібним до рівня стрептокінази у тварин [179].

Оскільки певна частина хворих (14,8 % в II групі та 13,5 % в III групі) в якості антитромбоцитарної терапії отримувала клопідогрель, ми також звернули увагу на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, так як клопідогрель незворотно блокує саме АДФ-рецептори тромбоцитів. Натомість, суттєвої різниці у ступені АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів між хворими II та III групи нами виявлено не було, що могло бути свідченням однакової реакції тромбоцитів на лікування клопідогрелем у пацієнтів з ІХС з супутньою ГХ II та III стадії.

Аналізуючи колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, слід зазначити, що незважаючи на антитромбоцитарне лікування, яке проводилось в однаковому відсотку хворих в обох групах, нами не було виявлено статистично вірогідних змін, як в порівнянні з групою контролю, так і при порівнянні досліджуваних груп. Це може бути свідченням того, що тромбоцити хворих, навіть за умов отримання АСК та клопідогрелю, залишаються достатньо функціонально активними щодо впливу колагену. Оскільки колаген є одним з основних структурних одиниць субендотеліального прошарку, можна припустити, що у цих хворих навіть незначне пошкодження ендотелію може призводити до суттєвої активації тромбоцитів, яка не пригнічується прийомом АСК та клопідогрелю.

Слід зазначити, що тенденція змін адреналін-індукованої агрегації у досліджуваних групах хворих була різною. Так, у II групі хворих вона

виявилась навіть нижчою за групу контролю, проте різниця була невірогідною. У III групі хворих вона була в 1,25 раза вищою за групу контролю, що було статистично вірогідним. Ступінь адреналін-індукованої агрегації в III групі перевищував показник II групи в 2,2 раза ($p < 0,01$).

Пацієнти обох досліджуваних груп, у яких ІХС поєднувалась із ГХ, отримували антитромбоцитарне лікування у вигляді монотерапії (АСК чи клопідогрелем) або подвійної терапії, чим можна пояснити зниження показників АК та АДФ-індукованої агрегації відносно контрольних значень. Таким чином, виникла певна різноспрямованість змін активності тромбоцитів, залежно від застосованих індукторів агрегації. У цих умовах для більш точної характеристики функціонального стану тромбоцитів, нами було вирішено обрахувати індекси тромбофілії за кожним з показників агрегації тромбоцитів із подальшим розрахунком СІФАТ.

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

Наші дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів. Так, Connor DE та співавт. (2016) показали, що подвійна антитромбоцитарна терапія ацетилсаліциловою кислотою та клопідогрелем у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями призвела до зниження реактивності тромбоцитів, проте не було повного гальмування підвищеної активності тромбоцитів та активності прокоагулянтів у відповідь на АДФ, арахідонову кислоту та тромбін. Крім того, не знайдено жодної кореляції між реакцією активності тромбоцитів та активністю прокоагулянтів у пацієнтів [180].

При порівнянні активності коагуляційної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ГХ II та III стадії було встановлено, що в обох досліджуваних групах вміст РФМК був вірогідно вищим за групу контролю, що свідчило про активацію

фібриноутворення. Тобто, вміст РФМК у групі хворих на ІХС з супутньою ГХ II стадії перевищував контрольні значення в 2,75 раза ($p < 0,001$), а в групі хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії - в 3,2 раза ($p < 0,001$). Також спостерігалась статистично вірогідна різниця між двома порівнюваними групами (16 %, $p < 0,05$). При цьому у III групі вказані 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 найбільш виражену активацію процесів фібриноутворення саме у хворих на ІХС з супутньою ГХ III стадії.

Отримані дані збігаються з результатами дослідження Ndregera G. та співавт. (2013), які виявили, що фібриноген залишається незалежним корелятом смертності від усіх причин. У пацієнтів із ІХС фібриноген є незалежним корелятом смертності, але він не забезпечує додаткової прогностичної інформації, що відповідає традиційним факторам ризику серцево-судинних захворювань [181]. Фібриноген вважався потенційним чинником ризику для прогнозу ускладнень у пацієнтів із ІХС. Підвищені рівні фібрину були прогностичними для ризику смертності від усіх причин у пацієнтів залежно від віку. Цільовий багатовимірний регресійний аналіз показав, що рівні фібрину плазми самостійно пов'язують із смертю [182].

Слід зазначити, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувались на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові. Але якщо у II групі хворих вміст ПС практично не відрізнявся від контролю, то у хворих III групи він був нижчим за контрольні значення на 24 % ($p < 0,001$). Різниця між порівнюваними групами також виявилась вірогідною ($p < 0,001$). Певна тенденція до зниження антикоагулянтного потенціалу спостерігалась також і в системі АТ III, проте це не набувало статистичної вірогідності.

За даними попередніх досліджень [183] доведена кардіопротективна функція протеїну С при ішемічному пошкодженні міокарду.

Негативні зміни протизгортуючого потенціалу поглиблювались значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час ХЗФ у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії був довшим за контрольні значення в 2,5 раза ($p < 0,001$), а при поєднанні ІХС з ГХ III стадії - в 4,4 раза ($p < 0,001$). Також спостерігалась значна вірогідна різниця між порівнюваними групами (на 75 %, $p < 0,001$).

Наші дані узгоджуються з результатами досліджень інших науковців [184, 185]. У дослідженні Pedersen O.D. et al. (1993) була виявлена знижена фібринолітична активність у хворих, які перенесли рецидив інфаркту міокарда, по відношенню до пацієнтів, у яких рецидив не виник впродовж періоду спостереження. Ці спостереження вказують на зв'язок між зниженим часом ХЗФ та підвищеним ризиком реінфаркту у пацієнтів з попереднім епізодом гострого інфаркту міокарда. Yano Y. et al. (2008) виявили пригнічення фібринолітичної активності у пацієнтів, яке не залежало від подвійної антитромбоцитарної терапії. Хворі мали ризик тромботичних ускладнень після порведеного ЧКВ та потребували додаткової антикоагулянтної терапії.

Отже, для пацієнтів з ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії характерно підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Активація згортуючого потенціалу крові у хворих на ІХС з супутньою ГХ як II, так і III стадії відбувалась за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні ІХС з ГХ III стадії.

Результати наших досліджень узгоджуються з опублікованими в 2012 році даними Jia X.Q. та співавт. щодо змін стану коагуляції та фібринолізу у пацієнтів з ІХС [186]. При дослідженні параметрів коагуляції у пацієнтів з ІХС рівні фактору активації тромбоцитів були значно вищі за показники здорових людей ($50,64 \pm 13,25$, $48,87 \pm 13,24$ проти $15,43 \pm 9,27$, $p < 0,05$), проте

рівні активатору плазміногену були значно нижчим, ніж в здоровій контрольній групі ($3,52 \pm 1,57$, $4,03 \pm 2,04$ проти $9,54 \pm 1,32$, $p < 0,01$).

Отримані нами результати співставні також з даними інших досліджень. Соколов Е.И. з колегами (2014) при обстеженні 72 осіб, з яких 42 були пацієнти з ІХС та ГХ III ст. виявили підвищену в'язкість крові та зниження межі текучості крові. Патогенез підвищеної в'язкості крові у пацієнтів з ІХС включає підвищений вміст фібриногену, підвищену агрегаційну здатність еритроцитів та прискорене формування дрібних і великих агрегатів еритроцитів [187].

Слід зазначити, що хоча у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II стадії активність згортуючої, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок і була помірно нижчою за хворих на ІХС в поєднанні з ГХ III стадії, проте відрізнялась від хворих на ГХ без супутньої ІХС.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячений порівнянню стану різних ланок гемостазу у хворих на ГХ та хворих на ГХ в поєднанні з ІХС. З цією метою нами було додатково обстежено 38 пацієнтів з ГХ II стадії без супутньої ІХС (I група).

Порівняння активності згортуючої ланки гемостазу у вказаних групах дозволило виявити рівномірне підвищення потенціалу плазми за вмістом РФМК, який в 2 рази в I групі ($p < 0,001$) та в 2,75 рази в II групі ($p < 0,001$) перевищував контрольні значення без суттєвої різниці між групами. Антикоагулянтний потенціал був майже однаковою мірою знижений в обох групах за рахунок АТ III. Натомість, достовірної різниці між групами по показнику ПС знайдено не було. Найбільш виразні відмінності між групами були виявлені нами за показником ХЗФ, 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, $p < 0,001$), 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, приєднання ІХС до ГХ II стадії поглиблювало тромбофілічні зміни гемостазу саме за рахунок фібринолітичної складової.

У п'ятому розділі роботи вивчався зв'язок МАУ та стану тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ. З цією метою було обстежено 113 осіб: 14 практично здорових осіб та 99 пацієнтів із ІХС в поєднанні з ГХ II ст, які були співставні за віком та статтю. МАУ виявлена у 41 пацієнта.

У хворих на ГХ II ст., незалежно від наявності МАУ, спостерігалась активація окремих ланок згортання крові. В ряді проведених раніше робіт вказувалось на можливий зв'язок МАУ із змінами окремих показників гемостазу, проте у доступних інформаційних джерелах нами не було знайдено даних щодо комплексної оцінки як тромбоцитарної, так і плазмової складової гемостазу у пацієнтів з МАУ.

Проведені нами обстеження дозволили виявити, що у групі хворих з супутньою МАУ спостерігалось значне підвищення вмісту РФМК, яке не тільки більше за контрольні значення в 2,47 рази ($p < 0,001$), але і на 47,6 % є вищим ($p < 0,001$) за групу хворих без МАУ, що може свідчити про значну активацію останньої ланки згортання крові – фібриноутворення. Отримані нами дані узгоджуються з результатами досліджень інших авторів, які вивчали зв'язок мікроальбумінурії та фібриногену плазми крові. Так, Rankaj Kumar Saini et al. (2016) виявили асоціацію МАУ з рівнем Фг плазми крові ($p < 0,001$) [188]. Дослідження Mohamed A. et al. (2013) показало, що пацієнти з МАУ мали вищу середню величину Фг ($M \pm SD = 4,039 \pm 0,976$) у порівнянні з хворими без МАУ ($M \pm SD = 3,463 \pm 0,798$) ($p = 0,001$) [189].

Слід зазначити, що вказані зміни відбувались на фоні практично однакового вмісту Фг в обох досліджуваних групах ($p > 0,05$), тобто не могли залежати безпосередньо від вмісту Фг, а визначались, зокрема, процесами активації останньої ланки гемокоагуляції.

Суттєві зміни спостерігались у хворих обох досліджуваних груп з боку фібринолітичної активності. Так, ХЗФ як при наявності МАУ, так і без МАУ ($p < 0,001$) був набагато довшим за контроль без міжгрупової різниці.

Виражені зміни були виявлені також в системі природних антикоагулянтів. Проте, вказані порушення були статистично значущими по відношенню до групи контролю лише у групі хворих з МАУ, а у групі хворих без МАУ вони суттєво не відрізнялись від групи контролю. З боку АТ III спостерігалось значне пригнічення його активності у групі хворих з МАУ - на 29 % по відношенню до групи контролю та на 23 % по відношенню до групи хворих без МАУ ($p < 0,01$). Подібні зміни спостерігались 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 (відповідно $1,06 \pm 0,06$ НС; $p < 0,05$). Отже, можна зробити висновок, що наявність МАУ справляє найбільш виражений вплив на активність природних антикоагулянтів, що в свою чергу відбивається на активності фібриноутворення, відображенням чого є рівень РФМК.

Надалі ми вивчали зв'язок МАУ та змін показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС з супутньою ГХ.

При узагальненні отриманих даних враховували, що пацієнти досліджуваних груп приймали антитромбоцитарні засоби, що могло певним чином вплинути на порівняння показників тромбоцитарного гемостазу з групою контролю. Проте, аналіз частоти застосування антитромбоцитарних препаратів в групах хворих з МАУ та без МАУ показав, що групи були порівнювані за даним параметром.

Аналіз агрегації тромбоцитів дозволив виявити значне зниження АДФ і АК-індукованої агрегації ($p < 0,05$) в групах обстежуваних хворих, відповідно 19,05 % (10,6; 33,0) та 18,5 % (5,64; 39,6) проти 34,85 % (30,3; 42,6) контролю за ступенем АДФ-індукованої агрегації та 14,64 % (1,76; 26,1) та 2,05 % (0,53; 7,59) проти 28,66 % (22,0; 35,3) контролю за АК-індукованою агрегацією. Це може бути обумовлено лікуванням даної категорії пацієнтів

АСК, яка безпосередньо впливає на агрегацію, стимульовану АК. Оскільки деякі пацієнти в якості антиагрегантної терапії приймали клопідогрель, то зниження вираженості АДФ-агрегації у пацієнтів обстежуваних груп може бути пов'язано саме з цим фактом.

Щодо інших індукторів агрегації нами не було знайдено статистично значущих відмінностей між показниками пацієнтів з і без МАУ.

Отримані результати збігаються з результатами інших дослідників. Ates I. та співавт. (2015) винайшли зв'язок між показниками тромбоцитів та протеїнуриєю у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та вплив кожного з тромбоцитарних індексів для прогнозування протеїнемії [190].

Шостий розділ дисертаційної роботи присвячений визначенню ролі МАУ як незалежного предиктору розвитку ускладнень. Нами було проаналізовано ризики атеротромботичних ускладнень у 151 пацієнта з ІХС в поєднанні ГХ, у вигляді ГКС та ГПМК за ішемічним типом.

Було з'ясовано, що серед вказаних атеротромботичних ускладнень наявність МАУ на момент початку дослідження впливало лише на виникнення ГКС, підвищуючи шанси його розвитку у 5,5 раза ($p < 0,05$). Отримані нами дані збігаються з результатами дослідження Jose Maria Pascual et al. (2014), за якими вихідна МАУ у пацієнтів достовірно асоціювалась з виникненням фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій впродовж 4,7 років спостереження (HR 1.35, 95 % CI 1.05–1.74) [35]. Подібні результати отримані Yakun Wang et al. (2013). Згідно цього дослідження, у групі хворих з МАУ поширеність серйозних серцево-судинних подій та серцевої недостатності була значно більшою, ніж у групі без МАУ, а також отримано дані, що МАУ підвищувала ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій в 1,44 раза (OR 1.438, 95 % CI 1.018–2.031; $p = 0,039$) [191].

Тому подальший аналіз ми проводили в групі хворих, у яких розвинувся ГКС. Нами було проаналізовано вплив анамнестичних чинників на шанси розвитку ГКС у цієї категорії пацієнтів. Було оцінено вплив тривалості

захворювання (ІХС та ГХ більше 10 років), наявність в анамнезі ГІМ та ГПМК, а також чинники, такі як стать та вік.

Проведення аналізу дозволило з'ясувати, що з обраних вказаних чинників ризику, розвиток ГКС у когорті пацієнтів з МАУ асоціювався з наявністю в анамнезі перенесеного ГІМ, що підвищувало ризик розвитку ГКС в 7,6 раза ($p < 0,01$). Отримані результати підтверджуються даними інших дослідників. Впродовж 3,2 річного дослідження Rein P. et al. (2015) було встановлено, що відсоток виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих з мікроальбумінурією та інфарктом міокарда в анамнезі становив 36,8 %, що втричі перевищувало даний показник у хворих без інфаркту міокарда в анамнезі ($p < 0,001$) [192].

Крім цього, у вказаній групі пацієнтів, тобто у тих, в кого виник ГКС (хворі на ГХ з МАУ), нами було проаналізовано зміни показників системи гемокоагуляції на момент початку дослідження.

Були проаналізовані показники, які відображають тромбоцитарний гемостаз (спонтанна агрегація тромбоцитів, агрегація індукована АДФ, АК, колагеном та адреналіном), згортуючу систему крові (Фг, ГЧ, АЧТЧ, РФМК), а також протизгортуючий потенціал крові (антикоагулянти – АТ III та ПС, фібринолітична ланка – ХЗФ).

Для виявлення конкретних змін кожного показника, які б мали роль у розвитку ГКС, був проведений аналіз по кожному із досліджуваних показників гемостазу, який дозволив виявити, що найбільше прогностичне значення мало підвищення вмісту РФМК $> 4 \times 10^{-2}$ г/л та зниження вмісту 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 раза при зменшенні АТ III (OR 6,4; 95 % CI 1,38 – 29,52; $p = 0,008$).

Збільшення ступеня спонтанної агрегації більше 10 % в 5,41 раза підвищувало ризик розвитку ГКС (OR 5,41; 95 % CI 1,18-24,74; $p = 0,017$), що узгоджується з вже існуючими результатами: у пацієнтів з ГКС

спостерігалася пряма кореляція між рівнями агрегації тромбоцитів та середнім вмістом тромбоцитів (коефіцієнти кореляції (r), 0,526 ($p < 0,001$) та 0,368 ($p = 0,015$) [193].

Інші проаналізовані показники системи згортання крові, які були обрані таким чином щоб характеризувати стан всіх ланок гемокоагуляції, не асоціювались із виникненням ГКС без елевації сегмента ST.

Таким чином, в дисертаційній роботі було вивчено стан тромбоцитарної та плазмової ланки гемостазу у хворих на ІХС в поєднанні з ГХ II та III стадії, визначено взаємозв'язок МАУ, як фактора серцево-судинного ризику, зі змінами гемостазу, а також проаналізовано ризики атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із ІХС з супутньою ГХ та МАУ. Дане дослідження дозволило виявити гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу та фібринолічної активності крові у хворих при поєднанні ІХС та ГХ, що поглиблювалось у пацієнтів з ГХ III стадії. Показано, що 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. Слід зазначити, що наявність супутньої МАУ перешкоджала адекватному зниженню АК-стимульованої агрегації тромбоцитів, що може бути непрямим відображенням меншої ефективності АСК у даній категорії пацієнтів, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування. Було встановлено, що МАУ, як відомий незалежний фактор ризику серцево-судинної патології, асоціювалась із збільшенням частоти виникнення ГКС. При цьому у цієї категорії пацієнтів ризик розвитку даного ускладнення пов'язаний із наявністю в анамнезі вже перенесеного ГІМ та безпосередньо асоціювався з такими гемостазіологічними показниками, як збільшення спонтанної агрегації тромбоцитів, підвищення вмісту РФМК та зниження вмісту АТ III.

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 ХIIа-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 ІІІ, 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 ІІ 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 % СІ 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 ІІІ < 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 антитромбінний та фібринолітичний потенціал плазми крові за вмістом АТ ІІІ та ХІІа-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 ІІІ, вмісту РФМК, оскільки ці гемостазіологічні показники мають найбільшу прогностичну цінність щодо розвитку ГКС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Волошина І. М., Кривенко В. І., Дейнега В. Г. Сіль при гіпертензії: вживати неможливо відмовитись? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5 (49). С. 47–52.
2. Prevalence of Hypertension and Determination of Its Risk Factors in Rural Delhi / J. Kishore, N. Gupta, C. Kohli et al. *Int. J. Hypertens.* Vol. 2016, Article ID 7962595. 6 p. URL : <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2016/7962595/>.
3. Целуйко В.Й. Систоліческая артеріальна гіпертензія в Україні: реалії клінічної практики по даним дослідження Система. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 2 (46). С. 69-75.
4. Профілактика серцево-судинних захворювань: доказова медицина та клінічна практика (огляд літератури) / Г.З. Мороз, І.М. Гідзинська, Т.С. Ласиця та ін. *Ліки України*. 2017. № 1. URL: <http://www.cp-medical.com/index.php/ua/>.
5. Саханда І. В., Негода Т. С., Сятиня М. Л. Фактори ризику виникнення, структура і динаміка розвитку серцево-судинної захворюваності населення України. *Ліки України*. 2017. № 4. С. 116–118.
6. Burden of Ischaemic heart disease and attributable risk factors in China from 1990 to 2015: findings from the global burden of disease 2015 study / Zhang Ganshen, Yu Chuanhua, Zhou Maigeng et al. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018. 18:18.
7. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / Fabian Sanchis-Gomar, Carme Perez-Quilis, Roman Leischik et al. *Ann Transl Med*. 2016. 4 (13): 256.
8. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным euroaspire IV: госпитальная линия / В.Н. Коваленко, М.Н. Долженко, Е.Г. Несукай та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 1 (45). С. 29-34.

9. Бокарев И.Н. Атериальная гипертония: современный взгляд на проблему. *Клиническая медицина*. 2015. № 8. С. 65-70.
10. Федотова Л. А. Функциональная активность гемостаза и фибринолиза у пациентов с ишемической болезнью сердца в динамике кардиоцитопротекторной терапии. *Кровообіг та гемостаз*. 2014. № 1/2. С. 110–114.
11. Relationship between prevalence and associated risk factors of microalbuminuria in middle-aged and elderly populations / Yu Hai, Zhang Baohe, Wang Ji et al. *Biomedical Research*. 2017. Vol. 28, issue 19. P. 8254-8259.
12. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies / F. Xia, G. Liu, Y. Shi, Y. Zhang. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 1–9.
13. Зелвеян П.А. Дгерян Л. Г. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией. *Клинич. медицина*. 2014. № 5. С. 11–17.
14. Грона Н. В. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 2, № 3. С. 11–16.
15. Currie G., DellesC. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2014. № 7. P. 13–24.
16. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow et al. *Journal of the American college of cardiology*. 2018. Volume 71. № 19. P. 127–248.
17. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. TheTask Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39, issue 33. P. 3021–3104.
18. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and microalbuminuria in

patients with normal eGFR / A.A. Kutlugun, F.A. Ebinc, M.T. Ozturk et al. *Rom. J. Intern. Med.* 2018. Volume 56, issue 1. P. 21–26.

19. Raghupathi A., Penchalaiah R. A study on mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and its correlation with albuminuria and its prognostic significance. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2018. Volume 17, issue 5. P. 1–4.

20. Risk of Venous Thromboembolism in Patients by Albuminuria and Estimated GFR / D. Masicotte-Azarniouch, A. B. Eddeen, A. Lazo Langer et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 70, issue 6. P. 826–833.

21. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 р. / МОЗ України, ДЗ «Центр медичної статистики». URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.

22. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця. *Укр. кардіол. журн.* 2014. № 3. С. 45–52.

23. Ігнатенко Г. А., Фаєрман А. О., Дубовик Г. В. Вплив ліпосомальної терапії на морфофункціональний стан серця у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю при ішемічній хворобі серця. *Кровообіг та гемостаз.* 2014. № 1/2. С. 101–104.

24. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes / S. De Cosmo, M. C. Rossi, F. Pellegrini et al. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2014. Vol. 29, № 3. P. 657–662.

25. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37 (29). P. 2315–2381.

26. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол.*

журн. 2016. Додаток 3. С. 5–14.

27. Жарінов О. Й. Лікування артеріальної гіпертензії з супутньою ішемічною хворобою серця. *Мистецтво лікування*. 2012. № 2/3. С. 61–63.

28. Agbor-Etang B. B., Setaro J. F. Management of Hypertension in Patients with Ischemic Heart Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015. Vol. 17 (12). P. 119.

29. Ростова Н. Б., Яковлев И. Б., Солонина А. В. Анализ влияния лекарственной терапии на некоторые показатели клинической лабораторной диагностики. *Клинич. медицина*. 2014. Т. 92, № 7. С. 41–48.

30. Штанько В. А., Тофан Н. В. Порівняння особливостей метаболічного статусу сироватки та плазми крові під впливом фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії у поєднанні з ішемічною хворобою серця у пацієнтів похилого віку. *Укр. кардіол. журн.* 2014. Додаток 4. С. 41.

31. Реабилитация больных эссенциальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца / Е. Б. Волошина, Е.А. Филиппова, И.С. Лысый и др. *Сімейна медицина*. 2015. № 1. С. 175.

32. Бокарев И. Н., Попова Л. В. Что такое тромбофилии сегодня? *Клинич. медицина*. 2013. № 12. С. 4–9.

33. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й., Потаскалова В. С. Гетерогенність гемокоагуляційних порушень в похилому віці у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованому антигіпертензивному лікуванні. *Сімейна медицина*. 2013. № 3. С. 135–141.

34. Rapid Rise in Hypertension and Nephropathy in Youth with Type 2 Diabetes / The TODAY clinical trial; TODAY Study Group. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36 (6). P. 1735–1741.

35. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension / J. M. Pascual, E. Rodilla, J. A. Costa et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 64(6). P. 1228–1234.

36. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries / S. V. Greve, M. K. Blicher, T. Sehestedt et al. *Hypertens.* 2015. Vol. 33(8). P. 1563–1570.

37. Association between venous thrombosis and dyslipidemia / A. García Raso, G. Ene, C. Miranda et al. *Med. Clin.* 2014. Vol. 143(1). P. 1–5.
38. Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis / A. Tufano, A. Guida, A. Coppola et al. *Blood Transfus.* 2014. Vol. 12, suppl. 1. P. 337–342.
39. Arterial Embolisms and Thrombosis in Upper Extremity Ischemia / N. Skeik, S. S. Soo-Hoo, B. R. Porten et al. *Vasc. Endovasc. Surg.* 2015. Vol. 49 (5-6). P. 100–109.
40. Risk factors associated with retinal vein occlusion / F. Martínez, E. Furió, M. J. Fabiá et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68 (7). P. 871–881.
41. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome / A. Matyja-Bednarczyk, J. Swadźba, T. Iwaniec et al. *Thromb. Res.* 2014. Vol. 133 (2). P. 173–176.
42. The importance of cardiovascular risk factors for thrombosis prediction in patients with essential thrombocythemia / D. Lekovic, M. Gotic, N. Milic et al. *Med. Oncol.* 2014. Vol. 31 (10). P. 231.
43. Comprehensive assessment of risk factors for retinal vein occlusion and derivation of classification criteria for retinal ischemia / A. G. Shchuko, I. V. Zlobin, T. N. Iur'eva et al. *Vestn. Oftalmol.* 2014. Vol. 130 (5). P. 54–59.
44. Arterial hypertension-multicirculus vitiosus vasorum / P. Gavorník, A. Dukát, L. Gašpar et al. *Vnitr. Lek.* 2015. Vol. 61 (12, suppl. 5). P. 5S25–34.
45. Fiebai B., Ejimadu C. S., Komolafe R. D. Incidence and risk factors for retinal vein occlusion at the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Nigeria. *Niger J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 17 (4). P. 462–466.
46. Ассоциация артериальной гипертензии и сахарного диабета с микроальбуминурией / Н.С. Павлик, Ю.Г. Кияк, И.М. Березный и др. *Укр. мед. альманах.* 2012. Т. 15, Додаток 5 (2). С. 345.
47. Izzard A. Aortic pulsatility and cardio-renal syndrome: renal hemodynamics and the microvasculature. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32 (8). P. 1580–1581.

48. Cohen L. The cardiorenal syndrome: pathophysiologic crosstalk, outcomes, and treatment targets. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2014. Vol. 14 (3). P. 170–176.
49. Onuigbo M. RAAS inhibition and cardiorenal syndrome. *Curr. Hypertens. Rev*. 2014. Vol. 10 (2). P. 107–111.
50. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек : стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов и др. *Рос. кардиол. журн*. 2014. № 8. С. 7–37.
51. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C.Ronco, P.McCullough, S. Anker et al. *Eur. Heart. J*. 2010. Vol. 31. P. 703–711.
52. Минасян А. М., Гарегинян Н. А. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома. *Кровь*. 2014. № 1 (17). С. 56–59.
53. Grygoryan M. A. Microalbuminuria as a specific prognostic marker in heart failure. *Molodoy uchenij*. 2014. №15. P. 141–144.
54. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J. Hypertens*. 2005. Vol. 23 (suppl. 1). P. S9–S17.
55. Веснина Ж . В., Арсеньева Ю . А. Кардиоренальный синдром : Современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. *Клинич. медицина*. 2012. № 7. С. 8–13.
56. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии . *Нефрология*. 2005. №9 (3). С. 7–15.
57. Wang T., Evans J., Meigs J. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 1370–1376.
58. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение / Д.В. Преображенский, А.В. Маревич, Н.Е. Романова и др. *Рус. кардиол. журн*. 2000. №3. С. 79–86.

59. Diseases of Renal Parenchyma / ed. by M. Sahay. InTech, 2012. 304 p.
60. Navar L. G., Hamm L. L. The kidney in blood pressure regulation. *Atlas of Diseases of the Kidney*. Vol. 3: Hypertension and the Kidney / ed. by C. S. Wilcox. Philadelphia : Current Medicine, Inc., 1999. P. 1.1–1.22.
61. Zhang A., Huang S. Progress in Pathogenesis of Proteinuria. *Int. J. Nephrol.* 2012. Vol. 12. P. 314–251.
62. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией / И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Н.Е. Гайдамакина и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005. Т. 4, № 3 ч II. С. 4–10.
63. Leoncini G., Viazzi F., Pontremoli R. Chronic Kidney Disease and Albuminuria in Arterial Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010. Vol. 12(5). P. 335–341.
64. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины*. 2008. № 21/1. С. 18–19.
65. Carlström M., Wilcox C. S., Arendshorst W. J. Renal Autoregulation in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015. Vol. 95(2). P. 405–511.
66. Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Коломацкая О. Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 9. С. 17–23.
67. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C. C. Low Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt et al. *Circulation*. 2016. Vol. 133(24). P. 2459–2502.
68. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda / J. Nabbaale, D. Kibirige, E. Ssekasanvu et al. *BMC Res Notes*. 2015. N 8. P. 198.
69. Elevated Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is Independently

Associated with Microalbuminuria in a Rural Population / J. Y. Seo, M. K. Kim, B. Y. Choi et al. *J. Korean Med. Sci.* 2014. Vol. 29 (7). P. 941–949.

70. Cho H., Kim J. H. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in Korean youth: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (6). P. 178716.

71. Urinary albumin excretion and prevalence of microalbuminuria in a general Chinese population: a cross-sectional study / L. Yan, J. Ma, X. Guo et al. *BMC Nephrol.* 2014. Vol. 15. P. 165.

72. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62, N 1. P. 97–108.

73. Urinary Albumin as a Marker of Future Blood Pressure and Hypertension in the General Population / H. Takase, T. Sugiura, N. Ohte et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94(6). P. 511.

74. Su J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J. Cardiol.* 2015. Vol. 7 (11). P. 719–741.

75. Філіпюк А. Л., Дзись Є. І., Томашевська О. Я. Прогностичне значення показників ліпідів та гемостазу в перебігу хронічної ішемічної хвороби серця. *Практична медицина*. 2009. Т. 15, № 1. С. 59–66.

76. Aboonabi A., Singh I. The effectiveness of antioxidant therapy in aspirin resistance, diabetes population for prevention of thrombosis. *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 83. P. 277–282.

77. Patterns and levels of platelet glycosylation in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus / L. Li, C. Qu, X. Wu et al. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2018. Vol. 45 (1). P. 56–65.

78. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза : [справочное пособие]. Изд. 3-е. М. : Ньюдиамед, 2008. 289 с.

79. Макурина О. Н. Гемокоагуляционные механизмы. *Успехи совр. естествознания*. 2015. № 5. С.76–79.

80. Метаболический статус тромбоцитов у больных стабильной стенокардией / И. Ю. Гринштейн, А. А. Савченко, Е. А. Савченко и др. *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 6. С. 23–27.

81. Оптимизация антигипертензивной терапии у больных с высоким метаболическим риском: результаты исследования «Идеаль» / В. Ю. Приходько, Е. А. Кононенко, Д. О. Кашковский и др. *Ліки України.* 2013. №8. С. 40–47.

82. Приходько В. Ю., Кононенко О. А. Особливості впливу антигіпертензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту і сартанами на показники системної та інтракардіальної гемодинаміки і функціонального стану серця залежно від рівня тиреотропного гормону у хворих з артеріальною гіпертензією. *Кровообіг та гемостаз.* 2014. № 3/4. С. 75–80.

83. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного гемостаза / Н. Т. Ватутин, Е. В. Кетинг, Н. В. Калинкина, Е. В. Складная. *Кровообіг і гемостаз.* 2008. № 3. С. 41–49.

84. Добровольский А. Б., Титаева Е. В. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза - скрининговые тесты. *Рос. кардиол. журн.* 2015. № 3. С. 52–57.

85. New fundamentals in hemostasis / Н. Н. Versteeg, J. W. M. Heemskerk, M. Levi et al. *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. P. 327–358.

86. Бурмак Ю. Г., Козленко Т. В. Амбулаторний контроль тканинної складової первинного гемостазу у хворих на контрольовану есенціальну гіпертензію у поєднанні з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. *Сімейна медицина.* 2015. № 1. С. 173.

87. Губіна Н. В. Зміни фосфорно-кальцієвого гомеостазу у хворих на артеріальну гіпертензію. *Укр. терапевт. журн.* 2014. № 3/4. С. 63–66.

88. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М. З. Буй, А. Ю. Лебедева,

И. Г. Гордеев и др. *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 5. С. 6–11.

89. Состояние тромбоцитарного гемостаза у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / В. Ю. Лишневецкая, О. В. Коркушко, Л. А. Бодрецкая и др. *Кровообіг та гемостаз.* 2010. № 4. С. 22–31.

90. Пространственная динамика свертывания крови на модели механического повреждения сосуда: фундаментальные механизмы регуляции и методы диагностики и терапии в кардиологии / Р.И. Шакирова, М. А. Пантелеев, А. Н. Дойникова и др. *Практич. медицина.* 2012. № 5 (60). С. 75–80.

91. Галяутдинов Г. С., Чудакова Е. А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Казан. мед. журн.* 2012. № 1. С. 3–7.

92. Литвинов Р. И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казан. мед. журн.* 2013. № 5. С. 711–719.

93. Дзісь Є. І., Томашевська О. Я. Взаємоз'язки між артеріальною гіпертензією та розладами обміну, гемостазу, системним запаленням у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом. *Галицький лікарський вісник.* 2010. Т. 7, № 3. С. 41–43.

94. Изменения коагуляционного гемостаза при эссенциальной артериальной гипертензии у детей / В. В. Долгих, М. В. Гомелля, Е. С. Филиппов и др. *Рос. педиатрич. журн.* 2011. № 4. С. 30–32.

95. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике / Т. Н. Платонова, О. В. Горницкая, Т. М. Чернышенко и др. *Лаб. диагностика.* 2013. № 3. С. 3–8.

96. Disequilibrium of Blood Coagulation and Fibrinolytic System in Patients With Coronary Artery Ectasia / W. Wu, R. Liu, L. Chen et al. *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95 (8). P. 2779.

97. Литвицкий П. Ф. Патология системы гемостаза. *Вопр. совр. педиатрии.* 2014. Т. 13, № 2. С. 65–76.

98. Момот А. П. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в патологии человека. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии* : сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 7-8 окт. 2014 г. Киров, 2014. С. 131–144.
99. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford et al. *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 155, N 1. P. 30–44.
100. A case control study on the structural equation model of the mechanism of coagulation and fibrinolysis imbalance in chronic schistosomiasis / A. Le, L. Zhang, W. Liu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96 (7). P. 6116.
101. Novel aspects of platelet aggregation / Y. M. Roka-Moya, V. L. Bilous, D. D. Zhernossekov, T. V. Grinenko. *Biopolymers and Cell*. 2014. Vol. 30, N 1. P. 10–15.
102. Biomarkers of Chronic Cardiac Injury and Hemodynamic Stress Identify a Malignant Phenotype of Left Ventricular Hypertrophy in the General Population / I. J. Neeland, M. H. Drazner, J. D. Berry et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61 (2). P. 187–195.
103. Голик О. М. Зміни системи гемостазу при артеріальній гіпертензії I і II ступеня та патогенетичні підходи до їх корекції. *Експерим. та клінічна фізіологія і біохімія*. 2011. № 2. С. 103–109.
104. Low angle light scattering analysis: a novel quantitative method for functional characterization of human and murine platelet receptors / I. Mindukshev, S. Gambaryan, L. Kehrler et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012. Vol. 50 (7). P. 1253–1262.
105. Turpie A.G.G., Esmon C. Venous and arterial thrombosis - pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. P. 586–596.
106. Douma R. A., Tan M., Schutgens R. E. G. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 2012. T. 97, Vol. 10.

P.1507–1513.

107. 3rd Guideline for Perioperative Cardiovascular Evaluation of the Brazilian Society of Cardiology / D. M. Gualandro, P. C. Yu, B. Caramelli et al. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017. Vol. 109 (3, suppl. 1). P. 1–104.

108. Alterations in Platelet Functions During Aging: Clinical Correlations with Thrombo-Inflammatory Disease in Older Adults / D. Mohebali, D. Kaplan, McK. Carlisle et al. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014. Vol. 62(3). P. 529–535.

109. Markers of Thrombogenesis and Fibrinolysis and Their Relation to Inflammation and Endothelial Activation in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension / G. Kopeć, D. Moertl, S. Steiner et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (12). P. e82628.

110. Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension / T. Helbing, C. Olivier, C. Bode et al. *World J. Cardiol.* 2014. Vol. 6 (11). P. 1135–1139.

111. Araujo M., Wilcox C. S. Oxidative Stress in Hypertension: Role of the Kidney. *Antioxid Redox. Signal.* 2014. Vol. 20 (1). P. 74–101.

112. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием / В. К. Федулов, Г. Н. Соболева, А. Н. Рогоза и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011. Т. 10, № 1. С. 73–79.

113. Elevated levels of D-dimer increase the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke Findings from the EPICOR study / A. Di Castelnuovo, C. Agnoli, A. de Curtis et al. *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 112. P. 941–946.

114. Yilmaza S., Gunaudin S. Inherited risk factors in-low venous thromboembolism in patients with first venous thrombosis. *Interactive Cardio Vascular. Thoracic Surg.* 2015. Vol.20. P. 21–23.

115. Hypertension, hypercoagulability and the metabolic syndrome: a cluster of risk factors for cardiovascular disease / X. Mao, K. Ait-Aissa, J. Lagrange et al. *Biomed. Mater Eng.* 2012. Vol. 22 (1-3). P. 35–48.

116. Mishra M. N., Kalra R., Rohatgi S. Clinical profile, common

thrombophilia markers and risk factors in 85 young Indian patients with arterial thrombosis. *Sao Paulo Med. J.* 2013. Vol. 131 (6). P. 384–388.

117. Disaster hypertension: experience from the great East Japan earthquake of 2011 / M. Nishizawa, S. Hoshide, M. Shimpo et al. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. Vol. 14 (5). P. 375–381.

118. Zotz R. B. Sinus thrombosis and idiopathic intracerebral hypertension: Thrombophilia and hormonal influence as potentially relevant causal connections. *Ophthalmologe.* 2015. Vol. 112 (10). P. 828–833.

119. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension / P. Yang, Y. F. Liu, L. Yang L. et al. *Clin. Cardiol.* 2010. Vol. 33 (6). P. 81–86.

120. Thrombophilia and vascular risk factors in retinal vein occlusion / J. J. Napal Lecumberri, C. Sedano Balbas, J. Cañal Villanueva et al. *Rev. Clin. Esp.* 2013. Vol. 213 (5). P. 229–234.

121. Absolute immature platelet count helps differentiate thrombotic thrombocytopenic purpura from hypertension-induced thrombotic microangiopathy / Y. Zheng, H. Hong, H. M. Reeves, R. W. Maitta. *Transfus Apher. Sci.* 2014. Vol. 51 (1). P. 54–57.

122. Malignant Hypertension with Thrombotic Microangiopathy / H. Mitaka, Y. Yamada, O. Hamada et al. *Intern. Med.* 2016. Vol. 55 (16). P. 2277–2280.

123. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Возможности комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. *Рос. кардиол. журн.* 2013. № 4. С. 88–94.

124. PentosanpolysulfateinhibitsatherosclerosisinWatanabeheritablehyperlipidemicrabbits: differentialmodulationofmetalloproteinase-2 and -9 / E. Lupia, F. Zheng, F. Grosjean et al. *Lab. Invest.* 2012. Vol. 92(2). P. 236–245.

125. Plasma fibrin clot properties in arterial hypertension and their modification by antihypertensive medication / M. Rajzer, W. Wojciechowska, K. Kawecka-Jaszcz et al. *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130(1). P. 99–103.

126. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ

damage in hypertension / L. A. Sechi, L. Zingaro, C. Catena et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36 (6). P. 978–985.

127. The association between fibrinogen reactivity to mental stress and high-sensitivity cardiac troponin T in healthy adults / A. I. Lazzarino, M. Hamer, D. Gaze et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 59. P. 37–48.

128. Decreased fibrinolytic activity is associated with carotid artery stiffening in arterial hypertension / C. Catena, G. Colussi, V. Fagotto et al. *J. Res. Med. Sci.* 2017. Vol. 22. P. 57.

129. Dawney A. Proteinuria. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* / ed. by W. J. Marshall, M. Lapsley, A. Day, R. Ayling. Third Edition. Elsevier Ltd., 2014. P. 152–167.

130. Арутюнов Г.П. Органопротекция в лечении артериальной гипертензии. Почка как мишень. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2014. №1. С. 64–68.

131. Wu K. K., Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann. Rev. Med.* 1996. Vol. 47. P. 315–331.

132. Yau J. W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015. Vol. 15. 130. DOI 10.1186/s12872-015-0124-z.

133. Endothelial function and hemostasis / B.F. Becker, B. Heindl, C. Kupatt, S. Zahler. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2000. Vol. 89, issue 3. P. 160–167.

134. Wu K. K., Fraiser-Scott K., Hatzakis H. Endothelial cell function in hemostasis and thrombosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1988. Vol. 242. P. 127–133.

135. Esmon C. T., Esmon N. L. The link between vascular features and thrombosis. *Ann. Rev. Physiol.* 2011. Vol. 73. P. 503–514.

136. The role of platelet and endothelial GARP in thrombosis and hemostasis / E. Vermeersch, F. Denorme, W. Maes et al. *PLoS ONE*. 2017. DOI :10.1371/journal.pone.0173329.

137. The renal endothelium in diabetic nephropathy/ T. Eleftheriadis, G. Antoniadi, G. Pissas et al. *Ren. Fail.* 2013. Vol. 35 (4). P. 592–599.

138. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli, O. Giampietro, F. Carmassi et al. *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 14–18.
139. Ghali J. K. A New Direction for Albuminuria: An Enigmatic Multibiomarker. *JACC: Heart Failure*. 2014. Vol. 2, issue 6. P. 597–599.
140. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension / A. Monfared, A. Salari, F. Mirbolok et al. *Iran J. Kidney Dis*. 2013. Vol. 7(3). P. 192–197.
141. Гемодинамические особенности и структурно-функциональные нарушения у лиц с гипертензивной болезнью и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия микроальбуминурии / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, Д. К. Милославский, И. В. Шуть. *Медицина сьогодні і завтра*. 2014. № 4. С. 59–64.
142. Haemostasis in chronic kidney disease / J. Lutz, J. Menke, D. Sollsnger et al. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 29–40.
143. Biomarkers of Cardiovascular Stress and Incident Chronic Kidney Disease / J. E. Ho, S.-J. Hwang, K. C. Wollert et al. *Clin. Chem*. 2013. Vol. 59 (11). P. 1613–1620.
144. Бильченко А.В. Микроальбуминурия: эволюция понимания клинической роли. *Медицина*. 2012. № 6. С. 65–70.
145. Сорокин Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? *РМЖ*. 2010. № 22. С. 1327.
146. Григорян М. А. Микроальбуминурия как специфический прогностический маркер при сердечной недостаточности. *Молодой ученый*. 2014. № 15. С. 141–144.
147. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Stefanadis C. Biomarkers, erectile dysfunction, and cardiovascular risk prediction: the latest of an evolving concept. *Asian J. Androl*. 2015. Vol. 17 (1). P. 17–20
148. Investigating kidney donation as a risk factor for hypertension and microalbuminuria: findings from the Swiss prospective follow-up of living kidney

donors / G. T Thiel, C. Nolte, D. Tsinalis et al. *BMJ Open*. 2016. Vol. 6 (3). P. 10869.

149. The association of a single-nucleotide polymorphism in CUBN and the risk of albuminuria and cardiovascular disease / G. M. McMahon, C. M. O'Seaghdha, Shih-Jen Hwang et al. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2014. Vol. 29, N 2. P. 342–347.

150. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study / P. Molina, J. L. Gorriz, M. D. Molina et al. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 97–109.

151. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non End Stage Renal Disease / H. Shi, X. Wang, J. Li et al. *J. Am. Heart Assoc*. 2015. Vol. 4 (11). P. 2213.

152. Власенко Е. М. Взаимосвязь профилей суточного артериального давления и маркеров хронического системного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью II стадии и микроальбуминурией. *Міжнар. мед. журн*. 2015. Т. 21, № 2. С. 29–33.

153. Effects of hypertension, diabetes mellitus, obesity and other factors on kidney haemodynamics / C. Tsioufis, I. Tatsis, C. Thomopouloset al. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2014. Vol. 12 (3). P. 537–548.

154. Tanaka M., Itoh H. Hypertension: The Points of Management of Hypertension for All Physicians-Based on the JSH 2014 Hypertension Guidelines-Topics: V. Points of hypertension treatment for the patients complicated by kidney diseases and diabetes. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2015. Vol. 104 (2). P. 240–246.

155. Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria / E. H. Zobel, B. J. von Scholten, H. Reinhard et al. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16. P. 88.

156. Петросян Э. К., Карпачева Н. А. Вариабельность артериального давления у подростков и микроальбуминурия: причинно-следственные связи. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91, № 5. С. 11–16.

157. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013. Vol. 3, issue 1. DOI :10.1038/kisup. 2012. 48.

158. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD / L. A. Inker, B. C. Astor, C. H. Fox et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63, N 5. P. 713–735.

159. A shear gradient-activated microfluidic device for automated monitoring of whole blood haemostasis and platelet function / A. Jain, A. Graveline, A. Waterhouse et al. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 10176.

160. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962. Vol. 194. P. 927–929.

161. Cahoon W. D. Jr., Kroll A. L., Lowe D. K. High on-treatment platelet reactivity associated with prasugrel. *J. Pharm. Technol.* 2014. Vol. 31, N 1. P. 38–42.

162. Microalbuminuria is associated with cardiovascular risk in prediabetes and prehypertension / M. Sriharibabu, K. Komali, T. Sivakumar, S. Bhimasen. *J. Indian Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 4, issue 2. P. 83–89.

163. Risk of Venous Thromboembolism in Patients by Albuminuria and Estimated GFR / D. Masicotte-Azarniouch, A. B. Eddeen, A. Lazo Langer et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2017. Vol. 70, issue 6. P. 826–833.

164. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. М. : Медисфера, 2006. 312 с.

165. Грицюк О. Й., Грицюк І. О. Практична гемостазіологія. К.: Здоров'я, 1994. С. 122–125.

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

167. Пастушина А. І. Активність процесів гемокоагуляції при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

Ліки України плюс. 2016. № 3 (28). С. 37–40.

168. 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.

169. 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.

170. Пастушина А. І., Пленова О. М. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу. *Нирки*. 2016. № 3 (17). С. 29–33.

171. 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.

172. Correlation between dysfunction of different hemostatic links and microalbuminuria in patients with arterial hypertension / V. Z. Netiazhenko, N. V. Netiazhenko, O. M. Plenova et al. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, Abstr. Suppl. P. 1080–1081.

173. Condition of plasma hemostasis in hypertensive patients with concomitant 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.

174. 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.

175. 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.

176. Dash D. Current status of Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2015. Vol. 13(1). P. 40–49.

177. Проблемы оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике / Л.И. Бурячковская, И.А. Учитель, А.Б. Сумароков и др. *Терапевт. арх.* 2009. Т. 81, № 5. С. 41–47.

178. Aspirin-responsive, migraine-like transient cerebral and ocular ischemic attacks and erythromelalgia in JAK2-positive essential thrombocythemia and polycythemia vera / J. J. Michiels, Z. Berneman, A. Gadisseur et al. *Acta Haematol.* 2015. Vol. 133(1). P. 56–63.

179. Karmohapatra S. K., Kahn N. N., Sinha A. K. The thrombolytic effect of aspirin in animal model. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2007. Vol. 24(2). P. 123–129.

180. Effects of antiplatelet therapy on platelet extracellular vesicle release and procoagulant activity in health and in cardiovascular disease / D. E. Connor, K. Ly, A. Aslam et al. *Platelets.* 2016. Vol. 27(8). P. 805–811.

181. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Braun, L. King et al. *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111(6). P. 804–810.

182. Relation between admission plasma fibrinogen levels and mortality in Chinese patients with coronary artery disease / Yong Peng, Hua Wang, Yi-ming Li et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30506. DOI :10.1038/srep30506.

183. Activated protein C protects against myocardial ischemic/reperfusion injury through AMP-activated protein kinase signaling / J. Wang, L. Yang, A. R. Rezaie, J. Li. *J. Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 9(7). P. 1308–1317.

184. Depression of factor XII-dependent fibrinolytic activity in survivors of acute myocardial infarction at risk of reinfarction / O. D. Pedersen, S. Munkvad, J. Gram et al. *Eur. Heart J.* 1993. Vol. 14(6). P. 785–789.

185. Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow's triad / Y. Yano, T. Ohmori, S. Hoshida et al. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29(14). P. 1729–1738.

186. Changes in coagulation and fibrinolysis in the patients with coronary heart disease in acute period and effect of drug intervention / X. Q. Jia, C. M. Dong,

J. Qin, L. Zhang. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2012. Vol. 24(4). P. 225–228.

187. Вязкость крови у больных ишемической болезнью сердца / Е. И. Соколов, А. А. Зыкова, В. В. Сущик, И. Н. Гончаров. *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 3. С. 9–14.

188. Study of plasma fibrinogen level in type 2 diabetes mellitus and its association with microalbuminuria and glycemic control / P. K. Saini, M. Saluja, S. R. Meena, S. B. Meena. *Curr. Med.Res.Pract.* 2016. Vol. 6, issue 3. P. 113–116.

189. Mohamed R. A., Abdrabo A. A., Muddathir A. R. M. The Association between Microalbuminuria and Plasma Fibrinogen Levels in Type 2 Diabetic Sudanese Patients. *Am. J. Res. Communication*. 2013. Vol. 1 (10). P. 69–75.

190. Association between high platelet indices and proteinuria in patients with hypertension / I. Ates, M. Bulut, N. Ozkayar, F. Dede. *Ann. Lab. Med*. 2015. Vol. 35 (6). P. 630–634.

191. Wang Y., Yuan A., Yu C. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2013. Vol. 6(10). P. 973–978.

192. Is albuminuria a myocardial infarction risk equivalent for atherothrombotic events? / P. Rein, C. H. Saely, A. Vonbank et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 240 (1). P. 21–25.

193. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом / А.В. Мазуров, И.Т. Зюряев, С.Г. Хаспекова и др. *Терапевт. арх.* 2014. № 9. С. 83–89.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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).

ДОДАТОК Б
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. НПК Всесвітній день нирки 2014 “Хронічні захворювання нирок. Віковий аспект”, м. Київ, Україна, 14 березня 2014 р. *(усна доповідь)*.
2. Конгрес Європейського товариства кардіологів (ЄТК), м. Барселона, Іспанія, 30 серпня 2014 р. – 3 вересня 2014 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
3. Конгрес ЄТК, м. Лондон, Велика Британія, 29 серпня 2015 р. – 2 вересня 2015 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
4. XVI Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, Україна, 23 - 25 вересня 2015 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
5. XVII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, Україна, 21 - 23 вересня 2016 р. *(публікація, стендова доповідь)*.
6. Засідання апробаційної ради “Загальні питання внутрішніх хвороб” Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (протокол №25 від 17 листопада 2017 року).

ДОДАТОК В
АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ

«Затверджую»

Головний лікар
 Київської клінічної лікарні
 на залізничному транспорті № 2 ЗТ
 філія «ЦОЗ» ПАТ «Укрзалізниця»
 Дрофа Л.Б.
 «_____» _____ 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб діагностики змін гемокоагуляції у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою мікроальбумінурією з метою визначення ризику розвитку ішемічних ускладнень
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Пастушина А.І.;
3. **Джерело інформації:** Пастушина, А.І. Вплив мікроальбумінурії на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / А.І. Пастушина, О.М. Пленова // Вісник морської медицини. – 2016. – №4(73). – С. 74-79.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 – клінічна база кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики змін гемокоагуляції полягає у визначенні вмісту РФМК, як показника заключних етапів формування фібринового згустку, активності антитромбіна III – природного антикоагулянта, а також доведена доцільність визначення спонтанної агрегації тромбоцитів.
7. **Термін впровадження:** з 15.10.2016 по 27.04.2018 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень **165**
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією, що дає змогу своєчасно оцінити ризик виникнення ішемічних ускладнень.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіологічним відділенням



Л.І. Бурлакова

«Затверджую»

Начальник
Головного військово-медичного
клінічного центру Державної
прикордонної служби України
м. Києва



Войтенко С.О.

« 1 » 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** удосконалення діагностики хворих на гіпертонічну хворобу із супутньою мікроальбумінурією з урахуванням ризику розвитку тромботичних ускладнень
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Пастушина А.І.
3. **Джерело інформації:** Пастушина А.І. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу / А.І. Пастушина, О.М. Пленова // Нирки. – 2016. – №3(17). – С. 29-33.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** терапевтичне та кардіологічне відділення Центрального клінічного госпіталю Державної прикордонної служби України м. Києва
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою мікроальбумінурією шляхом визначення показників коагуляційної (ТЧ, АЧТЧ, РФМК, Фг), антикоагулянтної (АТ ІІІ, протеїн С) та фібринолітичної (ХІа-залежний фібриноліз) ланок гемостазу враховуючи те, що наявність альбумінурії асоціюється з більш суттєвою активацією фібриноутворення та поєднується із пригніченням власної антикоагулянтної активності крові, про що свідчить зменшення вмісту антитромбіну ІІІ та протеїну С.
7. **Термін впровадження:** з 06.02.2017 по 20.10.2017 р._
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 113
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє удосконалити діагностику хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою мікроальбумінурією.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Доцент кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1,
к.мед.н.

Дідківська Л.А.

«Затверджую»

Головний лікар
Київської клінічної лікарні
на залізничному транспорті № 3 ЗТ
філія «ЦОЗ ПАТ «Укрзалізниця»
Сидоренко Г.Г.
« 1 » _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** удосконалення діагностики хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця із урахуванням ризику розвитку тромботичних ускладнень
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Пастушина А.І.;
3. **Джерело інформації:** Пастушина А.І. Зміни активності різних ланок плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та ішемічну хворобу серця / А.І. Пастушина // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 30-34.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 3
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця шляхом визначення показників ТЧ, АЧТЧ, РФМК, Фг, АТ III, протеїну С та XIIa-залежного фібринолізу, враховуючи те, що при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби з ішемічною хворобою серця відбувається підвищення згортуючої активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу, а найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін належить пригніченню фібринолізу
7. **Термін впровадження:** з 20.03.2017 по 31.10.2017 р._
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 165
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати та прискорити діагностику зрушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Асистент кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини №1,
к.мед.н.



Т.В.Козьмик

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

головний лікар
КУ «Центральна клінічна лікарня №4
Заводського району» м. Запоріжжя

Бочарникова І.С.
(копії акту успішно вивчені та проведені
впровадження)

« 17 » 20 17 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою.
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.
Пастушина А.І.
3. **Джерело інформації:** Пастушина А.І. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця / А.І. Пастушина // ScienceRise: Medical Science. – 2016. – №7(3). – С. 29–33.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КУ «Центральна клінічна лікарня №4 Заводського району» м. Запоріжжя, кардіологічне відділення.
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу.
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін полягає у визначенні показників тромбоцитарного гемостазу за допомогою дослідження спонтанної агрегації та агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоновою кислотою, аденозиндифосфатом, адреналіном та колагеном.
7. **Термін впровадження:** з 01.03.2017 по 31.10.2017 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 65.
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати та прискорити діагностику зрушень в системі тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.
10. **Зауваження і пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним відділенням
КУ «Центральна клінічна лікарня №4
Заводського району» м. Запоріжжя
« 17 » 20 17 р.



Гура І.О.

«Затверджую»

Головний лікар
Міської лікарні №4
Миколаївської міської ради
Л.Ю. Дергунова

«06» червня 2018



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** удосконалення діагностики хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою із урахуванням ризику розвитку тромботичних ускладнень залежно від стадії гіпертонічної хвороби
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Пастушина А.І.;
3. **Джерело інформації:** 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. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Міська лікарня №4
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби шляхом визначення показників ТЧ, АЧТЧ, РФМК, Фг, АТ III, протеїну С та XIIa-залежного фібринолізу, враховуючи те, що для пацієнтів з ішемічною хворобою серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою II та III стадії характерно підвищення згортувальної активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу, а найбільший внесок в формування тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби III стадії.
7. **Термін впровадження:** січень 2018 травень 2018
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 127
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє оптимізувати та прискорити діагностику порушень в системі гемокоагуляції у пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби різних стадій, що дає змогу своєчасно виявляти тромбофілічні зміни.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Заступник головного лікаря
з медичної частини

Т.М.Михайлова

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар КП РОКЛ
І. Зима
"10" листопада 2017р.
02000010



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** удосконалення діагностики хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією шляхом дослідження порушень тромбоцитарного гемостазу
2. **Установа-розробник, автори:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – Пастушина А.І.
3. **Джерело інформації:** 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.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КП "Рівненська обласна клінічна лікарня"
5. **Форма впровадження:** у лікувально-діагностичну роботу закладу
6. **Суть впровадження:** Спосіб діагностики тромбофілічних змін у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією шляхом визначення спонтанної агрегації тромбоцитів та агрегації, індукованої аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою, адреналіном і колагеном.
7. **Термін впровадження:** з лютого 2017 р. по жовтень 2017 р.
8. **Результати застосування:** Загальна кількість спостережень 98
9. **Ефективність впровадження:** Впровадження методу дозволяє удосконалити діагностику хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою гіпертонічною хворобою та мікроальбумінурією.

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач центру аритмології


Качан О.В.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного медичного
 університету імені О.О.Богомольця
 доцент О.В.Стеченко

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження:Спосіб діагностики гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця з супутньою мікроальбумінурією

2. Установа-розробник, автори:кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, член-кор. НАМН України, д.мед.н. проф. Нетяженко В.З., д.мед.н. проф. Шкала Л.В., проф. д.мед.н. Мальчевська Т.Й., доцент к.мед.н. Пленова О.М., доцент к.мед.н. Горач Н.В., доц. к.мед.н. Дідківська Л.А., ас. Пастушина А.І.;

3. Джерело інформації:НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

4. Базова установа, яка проводить впровадження:Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1

5. Форма впровадження: у навчальний процес, у наукову роботу кафедри

6. Термін впровадження: з 11.09.2017 по 30.04.2018 р.

7. Суть впровадження: Спосіб діагностики тромбофілічних змін полягає у визначенні природних антикоагулянтів - АТ III, протеїну С, які зазнають максимальних змін за поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця з супутньою мікроалбумінурією, а також показників заключних етапів формування фібринового згустку, а саме РФМК і фібриногену; та часу XIIa-залежного фібринолізу, враховуючи те, що при поєданому перебігу гіпертонічної хворобиз ішемічною хворобою серця основні зміни системи гемостазу відбуваються в згортуючій та фібринолітичній ланці гемостазу. Крім того доведена доцільність визначення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів з використанням різних індукторів агрегації (адреналіну, арахідонової кислоти, АДФ та колагену)


8. Обговорено і затверджено: на засіданні кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця(протокол № 22/18 від 02.05.2018 р.)

Зауваження і пропозиції: немає

Відповідальні за впровадження:

Завідувач кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
 член-кор. НАМН України, професор


 _____ В.З.Нетяженко

Доцент кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини № 1,
 к.мед.н.


 _____ О.М.Пленова



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** «Спосіб діагностики порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з гіпертонічною хворобою з супутньою мікроальбумінурією».
2. **Установа-розробник:** Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1, здобувач Пастушина А.І.
3. **Джерело інформації:**
 - 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.
 - 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.
 - Пастушина А. І. Активність процесів гемокоагуляції при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. Ліки України плюс. 2016. № 3 (28). С. 37–40.
 - Пастушина А. І., Пленова О. М. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу. Нирки. 2016. № 3 (17). С. 29–33.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Запорізький державний медичний університет, кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб.
5. **Терміни впровадження:** вересень 2016 р. – листопад 2017 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять.

Завідувач кафедри загальної практики –
 сімейної медицини та внутрішніх хвороб
 Запорізького державного медичного університету,
 д.мед.н., професор

Михайловська Н.С.

Затверджую

Начальник Української військово-медичної академії
полковник м/с В.Л. Савицький



» 2018 __ р.

**Акт впровадження
інновації в навчальний процес**

- 1. Назва пропозиції:** Підвищення ефективності діагностики порушень плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності супутньої мікроальбумінурії
 - 2. Джерело інформації та вид інновації:** Пастушина А.І. Вплив альбумінурії на стан плазмового гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу / А.І. Пастушина, О.М. Плєнова // Нирки. – 2016. – №3(17). – С. 29-33.
 - 3. Автори інновації:** Пастушина А.І.
 - 4. Установи-розробники:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1
 - 5. Назва наукової установи, у якій впроваджено:** Українська військово-медична академія МО України
- Назва структурних підрозділів:** Кафедра військової загальної практики-сімейної медицини
- 6. Види навчальних занять, в ході яких викладено відповідну інформацію:** Передатестаційний цикл для лікарів загальної практики-сімейної медицини (лекції та практичні заняття)
 - 7. Контингент слухачів:** 25 слухачів (лікарі загальної практики-сімейної медицини)
 - 8. Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Начальник кафедри військової загальної практики-сімейної медицини
полковник медичної служби А.А.Воронко