

УДК 616.12-008.331.1+616.12-005.4]:616.15

А. І. ПАСТУШИНА

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

## Активність процесів гемокоагуляції при коморбідному перебігу гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця

### Резюме

**Мета** – визначити особливості змін прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

**Матеріали і методи.** Обстежені 127 осіб: 14 практично здорових (контроль), 61 хворий на ГХ II стадії з супутньою ІХС (2 група), 52 хворих на ГХ III стадії з супутньою ІХС (3 група). Оцінювали показники системи гемостазу: тромбіновий час, активований частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий індекс, розчинні фібрин-мономерні комплекси, фібриноген, протеїн С, антитромбін III, час XII-а залежного фібринолізу.

**Результати.** У хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК був достовірно вищий, ніж у групі контролю. При цьому вміст РФМК у групі хворих на ГХ II стадії з супутньою ІХС перевищував нормативні значення в 3 рази, а в групі хворих на ГХ III стадії з супутньою ІХС – в 3,65 рази. Вміст фібриногену в 3 групі хворих перевищував показники групи контролю на 27,6%, вказана різниця була достовірною ( $p < 0,001$ ). Також достовірною була різниця між двома порівнюваними групами ( $p < 0,001$ ). Вміст протеїну С у хворих на ГХ III стадії був нижчим за контрольні значення на 28,7% ( $p < 0,001$ ). Різниця між порівнюваними групами також виявилась достовірною ( $p < 0,001$ ). При цьому час XII-а залежного фібринолізу у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ІХС був в 3,54 рази довшим за нормативні значення ( $p < 0,001$ ), а при поєднанні ГХ III стадії з ІХС – в 4,7 рази довшим за норму ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій з супутньою ішемічною хворобою серця характерне підвищення згортальної активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу. Найбільший внесок у формування тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражено при поєднанні гіпертонічної хвороби III стадії та ішемічної хвороби серця.

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

Аналіз захворюваності, проведений в багатьох країнах світу, показав значне збільшення поширеності ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби в останні роки. На замовлення Всесвітнього банку [1] був зроблений звіт, який показав, що на теперішній час серцево-судинні захворювання є причиною смерті майже в 30% випадків. Від підвищеного артеріального тиску страждає кожен п'ятий мешканець нашої планети.

В усьому світі гіпертонічна хвороба залишається однією з найактуальніших проблем [2–4]. На сьогодні артеріальна гіпертензія та атеросклероз є провідними у структурі серцево-судинної захворюваності та розвитку ускладнень у людей працездатного віку і несуть серйозну медико-соціальну та економічну шкоду суспільству [5]. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань, досягнуті за останні десятиріччя, поширеність артеріальної гіпертензії має стійку тенденцію до зростання, вона залишається одним із основних факторів ризику розвитку інсульту та інфаркту міокарда, кількість яких відповідно збільшується.

Ішемічну хворобу серця називають «хворобою №1» – вона посідає перше місце серед причин смерті в розвинутих країнах [6–8]. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, від первинного інфаркту міокарда помирають 25% хворих, від повторного – 50%. Стає зрозумілим, наскільки збільшується ризик розвитку ускладнень та летальних наслідків при поєднанні

гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця. Основною причиною розвитку ішемічної хвороби серця є атеросклероз, у патогенезі якого велику роль відіграють порушення в системі гемостазу. У хворих на ішемічну хворобу серця при дослідженні показників гемостазу виявлена активація судинно-тромбоцитарної і плазмової ланок. Крім того, наявні при даній патології ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес негативно впливають на клініко-гемодинамічні показники та прогноз життя хворих [9–11].

**Мета дослідження** – визначити особливості змін прокоагулянтної, антикоагулянтної та фібринолітичної ланок системи гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

### Матеріал і методи дослідження

Дослідження виконували на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні №2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження ми обстежили 127 осіб: 14 практично здорових (контроль), 61 хворого на ГХ II стадії з супутньою ІХС (2 група), 52 хворих на ГХ III стадії з супутньою ІХС (3 група). Серед обстежених хворих чоловіків було 59, жінок – 68. Пацієнти усіх груп

були зіставні за віком. Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого. Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення її стадії застосовували загальноклінічні методи обстеження: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, ЕКГ, ехокардіографію. Для встановлення діагнозу ІХС проводили анамнестичне та фізикальне обстеження, а також тредміл-тест.

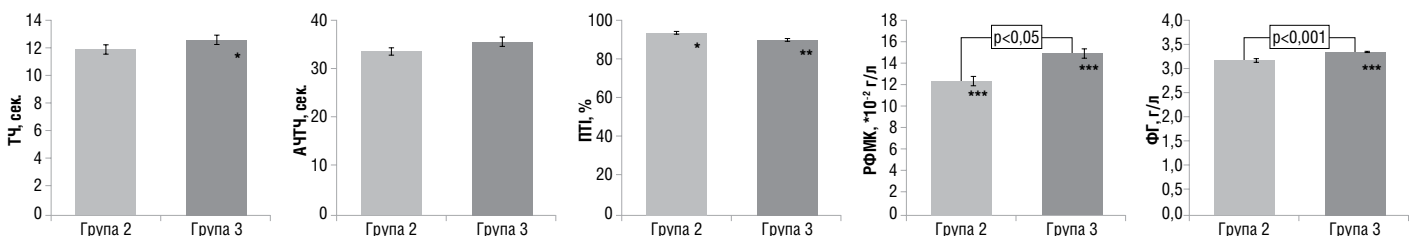
Забір крові здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагулологічних досліджень, тобто кров забирали полістироловим шприцом у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Дослідження, згідно з загальноприйнятими методиками, проводили у бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) впродовж 20 хвилин.

Активність різних ланок згортання крові вивчали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень: визначали активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (Фг), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), час XII-а-залежного еуглобулінового лізису (ХЗФ), антитромбін III (АТ III), протеїн С (ПС). Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, відповідав усім вимогам до взяття крові на коагулологічні дослідження.

Статистичну обробку даних виконували з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критеріями Манна-Уїтні та Стюдента. Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Досліджувані показники було розподілено відповідно до трьох ланок системи гемостазу для порівняння активності гемокоагуляції. Оцінку коагуляційної активності досліджували за вмістом розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), фібриногену, за тромбіновим часом (ТЧ), активованим частковим тромбoplastиновим часом (АЧТЧ) та протромбіновим індексом (ПТІ) (рис. 1). Ці показники відображають послідовність різних етапів згортання крові, а саме: ТЧ, РФМК та фібриноген – активність заключного етапу згортання (фібриноутворення), АЧТЧ – інтегральний показник коагуляційного каскаду, ПТІ – активність зовнішнього шляху згортання.



Примітка: різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ ; різниця показників достовірна порівняно з такими в порівнюваних групах:  $p < 0,05$ , ^ $p < 0,01$ , ^^ $p < 0,001$ .

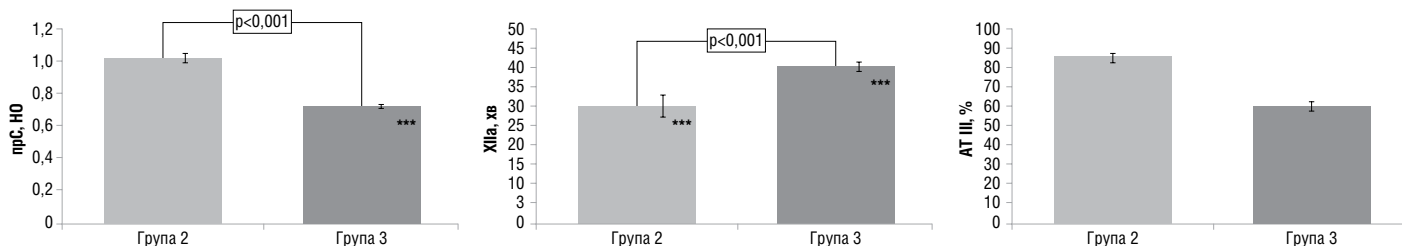
Рис. 1. Показники згортальної ланки гемостазу в досліджуваних групах

За вмістом антитромбіну III (АТ III) та протеїну С робили висновки про активність антикоагулянтної ланки системи гемостазу. Фібринолітичну ланку оцінювали за часом XII-а залежного фібринолізу (рис. 2).

Було встановлено, що у хворих обох досліджуваних груп вміст РФМК був достовірно вищий, ніж у групі контролю, що свідчить про активацію фібриноутворення. При цьому вміст РФМК у групі хворих на ГХ II стадії з супутньою ІХС перевищував нормативні значення в 3 рази ( $p < 0,001$ ), а в групі хворих ГХ III стадії з супутньою ІХС – в 3,65 рази ( $p < 0,001$ ). Також спостерігали статистично значущу різницю між двома порівнюваними групами ( $p = 0,027$ ). Вміст фібриногену у хворих 2 групи був достовірно вищим, ніж у групі контролю, на 12,76%, проте це не набувало статистичної значущості ( $p = 0,137$ ) (див. рис. 1). Натомість, вміст фібриногену в 3 групі хворих перевищував показники групи контролю на 27,6%, вказана різниця була достовірною ( $p < 0,001$ ). Також достовірно виявилася різниця між двома порівнюваними групами ( $p < 0,001$ ). Таким чином, в обох досліджуваних групах активність фібриноутворення є досить високою. Про активність заключного етапу згортання крові свідчив також показник тромбінового часу (див. рис. 1). Цей показник практично не відрізнявся від контролю в групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з супутньою ІХС, проте дана різниця була недостовірною ( $p = 0,217$ ), тоді як у пацієнтів 3 групи він перевищував контрольні значення на 17% ( $p = 0,013$ ). Різниця між двома порівнюваними групами не набувала статистичної значущості ( $p = 0,121$ ). Цікаво, що при цьому загальний показник внутрішнього шляху згортання – АЧТЧ, – був майже однаковим в усіх трьох досліджуваних групах, що певною мірою могло бути спробою системи згортання крові компенсувати збільшену активність заключної ланки.

Ця тенденція відображалась і у показниках зовнішнього шляху гемокоагуляції, активність якого за значенням ПТІ виявилася достовірно нижчою за норму – у хворих 2 групи на 6% ( $p = 0,020$ ), у хворих 3 групи – на 8,3% ( $p = 0,002$ ) без достовірної різниці між групами ( $p = 0,288$ ).

Слід зазначити, що гіперкоагуляційні зрушення в системі гемостазу відбувалися на фоні пригнічення власного антикоагулянтного потенціалу крові (рис. 2). Але якщо у групі хворих на ГХ II стадії з супутньою ІХС вміст протеїну С практично не відрізнявся від контролю ( $p = 0,174$ ), то у хворих на ГХ III стадії він був нижчим за контрольні значення на 28,7% ( $p < 0,001$ ). Різниця між порівнюваними групами також виявилася достовірною ( $p < 0,001$ ). Певне виснаження антикоагулянтного потенціалу спостерігали



Примітка: різниця показників достовірна порівняно з такими у контрольній групі: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

**Рис. 2.** Показники протизгортальної (антикоагулянтної та фібринолітичної) ланки гемостазу в досліджуваних групах

також і в системі антитромбіну III. Показники, нижчі ніж у групі контролю, були зафіксовані в обох групах – 13% та 10% відповідно, проте це не набувало статистичної значущості ( $p = 0,110$  та  $p = 0,318$  відповідно). Статистичної різниці між групами також не виявлено ( $p = 0,558$ ). На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що антикоагулянтна ланка гемостазу зазнає найбільших змін саме при поєднанні ГХ III стадії та ІХС.

Слід зазначити, що негативна тенденція у змінах протизгортального потенціалу поглиблювалась значним пригніченням фібринолітичної активності крові. При цьому час XII-а-залежного фібринолізу у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з ІХС був в 3,54 раза довшим за нормативні значення ( $p < 0,001$ ), а при поєднанні ГХ III стадії з ІХС – в 4,7 раза довшим за норму ( $p < 0,001$ ). Також спостерігали значну достовірну різницю між порівнюваними групами ( $p < 0,001$ ).

## Висновки

Для пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадій в поєднанні з ішемічною хворобою серця характерне підвищення згортальної активності крові на фоні пригнічення антикоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу.

Активізація згортального потенціалу крові у хворих на гіпертонічну хворобу як II, так і III стадії з супутньою ішемічною хворобою серця відбувається за рахунок останньої фази згортання крові – фібриноутворення. Найбільша роль у формуванні тромбофілічних змін у хворих обох досліджуваних груп належить пригніченню фібринолізу, яке більш виражене при поєднанні гіпертонічної хвороби III стадії з ішемічною хворобою серця.

## Резюме

### Активність процесів гемокоагуляції при коморбидном теченні гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця

А. І. Пастушина

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

**Цель** – определить особенности изменений прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** Обследованы 127 человек: 14 практически здоровых (контроль), 61 больной ГБ II стадии с сопутствующей ИБС (2 группа), 52 больных ГБ III стадии с сопутствующей ИБС (3 группа). Оценивали показатели системы гемостаза: тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- Murray C. J. L. The global burden disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from disease injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. / C. J. L. Murray, A. D. Lopez // Harvard. – Harvard School of Public Health, on behalf of the WHO and the World Bank, 1996.
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. – Cons med. – Приложение Артер. гипер. – 2001. – С. 3–11.
- Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». – 2002 – 2008 гг. – Internet version.
- Dzau V. J. Autocrine-paracrine mechanisms of vascular myocytes in hypertension. / V. J. Dzau, J. H. Gibbons // Am. J. Cardiol. – 1987. – № 60. – P. 991–1031.
- Methods Findings in Experimental Clinical Pharmacol / D. J. Lefer [et al.]. – 2001. – Vol. 15(9). – P. 617–622.
- Грацианский Н. А. К публикации обновлённого руководства Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъёма сегмента ST / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2007. – № 9. – С. 24–33.
- Факторы риска тромботических осложнений и прогноз у больных с хронической формой ишемической болезни сердца / А. Л. Комаров, О. В. Сироткина, А. Д. Деев [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 11. – С. 4–10.
- Рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией / инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST // Кардиология. – 2008. – № 4. – С. 77–95.
- Озова Е. М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е. М. Озова, Г. К. Киякбаев, Ж. Д. Кобалава // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 52–64.
- Cederholm A. Annexin A5 as a novel player in prevention of atherothrombosis in SLE and in the general population / A. Cederholm, J. Frostegard // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 96–103.
- De Lorgeril M. Use and misuse of dietary fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease / M. De Lorgeril, P. Salen // Reprod. Nutr. Dev. – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 283–288.

индекс, растворимые фибрин-мономерные комплексы, фибриноген, протеин С, антитромбин III, время XII-а-зависимого фибринолиза.

**Результаты.** У больных обеих исследуемых групп содержание РФМК оказалось достоверно выше, чем в группе контроля. При этом содержание РФМК в группе больных ГБ II стадии с сопутствующей ИБС превышало нормативные значения в 3 раза, а в группе больных ГБ III стадии с сопутствующей ИБС – в 3,65 раза. Содержание фибриногена в третьей группе больных превышало показатели группы контроля на 27,6%, данная разница была достоверной ( $p < 0,001$ ). Также достоверной была разница между двумя сопоставимыми группами ( $p < 0,001$ ). Содержание протеина С у больных ГБ III стадии было ниже контрольных значений на 28,7% ( $p < 0,001$ ). Разница между сопоставимыми группами также оказалась достоверной ( $p < 0,001$ ). При этом время XII-а-зависимого фибринолиза у больных ГБ II стадии в сочетании с ИБС было в 3,54 раза больше нормативных значений ( $p < 0,001$ ), а при сочетании ГБ III стадии с ИБС – в 4,7 раза больше нормы ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Для пациентов с гипертонической болезнью II и III стадий с сопутствующей ишемической болезнью сердца характерно повышение свертывающей активности крови на фоне угнетения антикоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза. Наибольший вклад в формирование тромбофилических изменений у больных обеих исследуемых

групп принадлежит угнетению фибринолиза, которое более выражено при сочетании гипертонической болезни III стадии и ишемической болезни сердца.

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

## Summary

### Activity of coagulation processes with comorbid hypertension and coronary heart disease

A. I. Pastushyna

O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Purpose** – determine the characteristics of changes of procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic links of the hemostatic system in patients with hypertension in combination with coronary heart disease.

**Materials and methods.** 127 people were examined - 14 healthy (control), 61 patients with stage II hypertension with concomitant coronary heart disease (group 2), 52 hypertensive patients with stage III with concomitant coronary heart disease (group 3). There were evaluated indicators of hemostasis system: thrombin time, activated partial thromboplastin time, prothrombin index, soluble fibrin monomer complex, fibrinogen, protein C, antithrombin III of, and the time of XII-dependent fibrinolysis.

**Results.** Patients on both study groups SFMC content significantly higher than the control group. SFMC content in patients with stage II hypertension with concomitant coronary heart disease exceed normative value of 3

times, and in the group of hypertensive patients with stage III with with concomitant coronary heart disease of 3.65 times. The content of fibrinogen in the third group of patients exceeded the indicators of the control group by 27.6%, the difference was significant ( $p < 0,001$ ). Also valid was the difference between the two comparable groups ( $p < 0,001$ ). The content of protein C in hypertensive patients stage III was lower than the control values at 28.7% ( $p < 0,001$ ). The difference between comparable groups also were significantly ( $p < 0,001$ ). At the same time, and XII-dependent fibrinolysis in patients with stage II hypertension in combination with coronary heart disease was 3.54 times longer than the standard values ( $p < 0,001$ ), and the combination of hypertension III stage with CAD - 4.7 times longer than the norm ( $p < 0,001$ ).

**Conclusions.** Patients with hypertension stage II and III with concomitant coronary heart disease characterized by increased blood clotting activity in the background suppression of the anticoagulant and fibrinolytic components of hemostasis. The largest contribution to the formation of thrombophilic changes in patients of both treatment groups belongs to inhibition of fibrinolysis, which is more pronounced when hypertension stage III combined with coronary heart disease.

**Key words:** hypertension, coronary heart disease, hemostasis, thrombophilia, fibrinolysis, coagulants, anticoagulants