

# ВПЛИВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Валігура М.С.

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

**Резюме:** В роботі було вивчено вплив сечової кислоти на тромбоцитарний гемостаз у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). В дослідженні було обстежено 65 пацієнтів на ГХ I-II стадії і 1-3 ступеню підвищення артеріального тиску. Гіперурикемія діагностувалась при рівні сечової кислоти > 420 мкмоль/л. З метою вивчення тромбоцитарного гемостазу проводилась оцінка спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої агрегації з аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою (АК), колагеном, адреналіном до та після проведення манжеткової проби. Також було проведено оцінку ендотеліальної дисфункції під час проведення манжеткової проби. Гіперагрегація була виявлена у всіх пацієнтів на ГХ, та була більш виражена у пацієнтів на ГХ з супутньою гіперурикемією і залежала від рівня сечової кислоти у плазмі крові.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіперурикемія, тромбоцитарний гемостаз, манжеткова проба, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** На сьогоднішній день все частіше діагностується підвищення рівня сечової кислоти, що скоріше може бути пов'язане з нераціональним харчуванням та навколишнім середовищем. Хоча фізіологічна розчинність сечової кислоти відбувається при рівні 380 мкмоль/л, присутність зв'язуючих сечову кислоту білків збільшує цю розчинність до 420 мкмоль/л до досягнення перенасиченого стану. Тому гіперурикемія виникає тоді коли рівень сечової кислоти перевищує 420 мкмоль/л і в цей час вона починає кристалізуватись в організмі людини. Гіперурикемія у пацієнтів ГХ є одним з найбільш актуальних медичних проблем та є одним з головних факторів ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [1, 2]. ГХ є багатфакторним захворюванням і розвивається внаслідок взаємодії нейрогуморальних, гемодинамічних та метаболічних факторів. В рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю підлітків з артеріальною гіпертензією був підтверджений зв'язок високого рівня сечової кислоти з підвищенням артеріального тиску. Пацієнтів рандомізували в дві групи терапії – плацебо та алопуринол. Алопуринол знижував гіперурикемію, що в свою чергу привело до зменшення рівня артеріального тиску [3].

Підвищений рівень сечової кислоти асоціюється не лише з серцево-судинними захворюваннями, але і серцево-судинною смертністю. При когортному дослідженні за участю 40 тис. пацієнтів з гіперурикемією, зниження рівня сечової кислоти дозволило зменшити ризик серцево-судинної смерті [4].

Останім часом все частіше приділяється увага коморбідним станам, в тому числі гіперурикемії та її впливу на розвиток атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції.

В патогенезі атеросклерозу тромбоцити займають важливу роль. Активація, адгезія та агрегація тромбо-

цитів займають важливе значення при розвитку тромбозів багатих тромбоцитами, що веде до таких ускладнень як інфаркт міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу [5].

Якщо рівень сечової кислоти у сироватці крові перевищує 420 мкмоль/л, сечова кислота, яка залишається не розчиненою в кровеносній судині, осідає як кристали моноурату натрію. Кристали моноурату натрію осідають на судинній стінці та впливають на коагуляцію крові, що, ймовірно призводить до артерioskлерозу. У кровеносних судинах кристали моноурату натрію осідають на стінці судин внаслідок механічних подразників, викликаних артеріальним тиском. Кристали моноурату натрію зв'язуються з IgG плазми, розпізнаються рецепторами Fc на тромбоцитах крові та стимулюють тромбоцити для індукції коагуляції; цитокіни і тромби, які утворюються під час цього процесу, беруть участь у прогресії атеросклерозу [6].

Тромбоз та агрегація тромбоцитів грають важливу роль в патогенезі атеросклерозу, з того часу як тромбоцитарні агреганти та тромботичні маси було виявлено в місці розриву бляшки коронарної артерії. Тромбоцити після їх активації, далі залучають додаткові тромбоцити, вивільнивши тромбоксан А2, аденозиндифосфат та цитокіни, які сприяють та виробляють поверхневому утворенню тромбіну і вивільнення судиннозвужуючих речовин [7,8].

Враховуючи те, що було проведено багато досліджень ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ з супутньою гіперурикемією, залишається недостатньо вивчене питання тромбоцитарного гемостазу у данної категорії пацієнтів.

**Мета роботи:** вивчити стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з супутньою гіперурикемією та гіпертонічну хворобу без гіперурикемії.

**Матеріали та методи дослідження:** В ході дослідження нами було проведено обстеження 65 пацієнтів які знаходились на лікуванні у терапевтичному та кардіологічному відділенні на базі Київської клінічної лікарні № 2 на залізничному транспорті ПАТ “Укрзалізниця”. Пацієнти були поділені на 2 групи. Перша група включала 30 пацієнтів з ГХ та рівнем сечової кислоти в плазмі крові <420/ мкмоль/л, друга група – 35 пацієнтів з ГХ та рівнем сечової кислоти > 420 мкмоль/л та третя група (контрольна) – 15 пацієнтів. З обстежених хворих було 35 чоловіків та 30 жінок. Середній вік пацієнтів складав 53± 6,3 роки. Групи були співставні за віком і статтю.

Гемостатичні показники крові проводили після госпіталізації хворого у терапевтичне або кардіологічне відділення. Забір крові здійснювали з ліктьової вени, з дотриманням всіх правил асептики, 9 мл крові змішували з 1 мл стабілізатора (3,8% розчином лимоннокислого натрію). Після чого було проведено манжеткову пробу з визначенням потікзалежної вазодилатації за методом D. Celermajer [9] на УЗД сканері GeneralElectricVividP3. Через 3 хв, після манжеткової проби, було проведено повторний забір венозної крові з вени на досліджуваній руці для дослідження тромбоцитарного гемостазу після вазоконстрикції.

Дослідження агрегації тромбоцитів проводили у збагаченій тромбоцитами плазмі, яку отримували внаслідок центрифугування цитратної крові протягом 3 хв на швидкості 1000 обертів за хвилину, бідну тромбоцитами плазму отримували під час центрифугування цитратної крові протягом 20 хв на швидкості 3000 обертів за хвилину, що є загальноприйнятим для даного дослідження. Агрегацію тромбоцитів вивчали за допомогою лазерного аналізатора агрегації “Біола” турбідиметричним методом.

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакета Statistica 10. Достовірність відмінностей середніх показників оцінювали за допомогою U-тесту Манна-Уїтні.

**Результати та їх обговорення.** При дослідженні стану активності агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ з рівнем сечової кислоти <420/ мкмоль/л та ГХ з рівнем сечової кислоти > 420 мкмоль/л ми виявили такі зміни. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у I групі (ГХ) достовірно не відрізнявся від контрольної групи, хоча після вазоконстрикції спонтанна агрегація тромбоцитів підвищилась на 20,1% (p<0,05), а в II групі (ГХ з гіперурикемією) агрегація тромбоцитів достовірно була підвищена на 48,5% (p<0,05), як при вихідних значеннях (p<0,05), так і після манжеткової проби (p<0,001). Агрегація тромбоцитів з АДФ індуктором у групі пацієнтів з ГХ без гіперурикемії мала тенденцію до зниження агрегації тромбоцитів на 32% (p<0,01). в порівнянні з контрольною групою, а у групі пацієнтів з ГХ II та гіперурикемією спостерігалась зворотня ситуація, посилення агрегації на 28,4% (p<0,05). Після манжеткової проби АДФ індуквана агрегація тромбоцитів у I групі статистично не змінилася а у II групі збільшилась на 42,6% (p<0,001). Також при аналізі агрегації тромбоцитів з колагеном та адреналіном статистично значуща різниця була після манжеткової проби у групі пацієнтів з ГХ та гіперурикемією (<0,001) (таб.1).

Враховуючи описані вище показники гіперурикемії та ендотеліальної дисфункції, можна сказати, що стимуляція тромбоцитів АДФ, адреналіном та колагеном може відображати зміни активності судинно-тромбоцитарного гемостазу та може свідчити про ступінь пошкодження ендотелію судин та високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Для дослідження ендотеліязалежної вазодилатації на верхню третину плеча накладали манжету сфігмоманометра (вище локалізації плечової артерії), після чого визначався діаметр артерії за допомогою лінійного датчика ультразвукового сканера GeneralElectricVividP3 (США). Потім нагніталось повітря в манжету сфігмоманометра на 50 мм.рт.ст. вище від зникнення пульсації плечової артерії. Компресія тривала 5 хв. Після чого

Таблиця 1.

Значення тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ з гіперурикемією та без

Показник	Контрольна група	ГХ II стадії без гіперурикемії	ГХ II стадії з гіперурикемією	p
Спонтанна агрегація (ступінь),%	0,83±0,5	1,6±0,82	3,5±2,26*	<0,05
Спонтанна агрегація (ступінь),% після МП	0,92±0,3	3,23±1,12*	12,8±2,59***	<0,001
Агрегація тромбоцитів з АДФ (ступінь),%	45,7±4,2	21,24±2,59*	68,58±4,23*	<0,05
Агрегація тромбоцитів з АДФ (ступінь),% після МП	48,8±1,73	52,4±2,61	88,8±5,73***	<0,001
Агрегація тромбоцитів з адреналіном (ступінь),%	18,67±3,82	17,83±2,38	30,68±3,13 **	<0,01
Агрегація тромбоцитів з адреналіном (ступінь),% після МП	14,12±2,64	16,43±2,14	28,63±2,04 ***	<0,001
Агрегація тромбоцитів з колагеном (ступінь),%	20,8±1,73	25,31±2,66	27,25±4,18	<0,740
Агрегація тромбоцитів з колагеном (ступінь),% після МП	24,5±2,18	28,2±2,05	62,8±1,54***	<0,001

**Примітка:** різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001 (за критерієм Манна-Уїтні)

Показники ендотеліязалежної вазодилатації

Показник	Контрольна група	ГХ II стадії без гіперурикемії	ГХ II стадії з гіперурикемією
Вихідний діаметр плечової артерії, см.	0,46±0,01	0,38±0,04	0,43±0,06
Діаметр плечової артерії через 1 хв після манжеткової проби	0,52±0,12	0,40±0,08	0,45±0,08
Зміна в %	+18,2%	+14,6%	+6,1

манжета знімалася і повторно визначався діаметр плечової артерії через 1 хв після зняття манжети. Розрахунок ендотеліязалежної вазодилатації проводився за показниками діаметра просвіту плечової артерії вихідного рівня та через 1 хв після компресії. За нормальну реакцію плечової артерії приймалося розширення її більше як на 10% від вихідного рівня (Таб. 2).

З даного дослідження ми бачимо, що ендотеліязалежна вазодилатація порушена (менше 10%) лише у II групі (ГХ з гіперурикемією). У 8 пацієнтів з II групи спостерігалась парадоксальна реакція, зменшення діаметра плечової артерії в порівнянні з вихідним значенням, що може свідчити про підвищену вазоконстрикцію і в свою чергу про ендотеліальну дисфункцію та ризик тромбозу.

**Висновки.** Оскільки гіперурикемія супроводжується підвищенням агрегації тромбоцитів та ендотеліальною дисфункцією її можна вважати не лише фактором ризику атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень а й фактором ризику розвитку тромбозів у хворих на ГХ.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

## ВПЛИВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Valigura M.S.

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

**Резюме.** В роботі було вивчено вплив сечової кислоти на тромбоцитарний гемостаз у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). В дослідженні було обстежено 65 пацієнтів на ГХ I-II стадії і 1-3 ступеню підвищення артеріального тиску. Гіперурикемія діагностувалась при рівні сечової кислоти > 420 мкмоль/л. З метою вивчення тромбоцитарного гемостазу проводилась оцінка спонтанної агрегації тромбоцитів та індукованої агрегації з аденозиндифосфатом (АДФ), арахідоновою кислотою (АК), колагеном, адреналіном до та після проведення манжеткової проби. Також було проведено оцінку ендотеліальної дисфункції під час проведення манжеткової проби. Гіпер агрегація була виявлена у всіх пацієнтів на ГХ, та була більш виражена у пацієнтів на ГХ з супутньою гіперурикемією і залежала від рівня сечової кислоти у плазмі крові.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, гіперурикемія, тромбоцитарний гемостаз, манжеткова проба, ендотеліальна дисфункція.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Holyachenko, O. M., Holyachenko, A. O. (2011). Demographic processes in Ukraine since independence. *Visnyk naukovikh doslidzen, 4*, 38–41.
2. Gorbas, I. M., Smirnova, I. P., Kvasha, A. A., Dorogoy, A. P. (2010). Evaluating the effectiveness of the "Program of prevention and treatment of hypertension in Ukraine", according to epidemiological studies. *Arterial hypertension, 6* (14), 51–82.
3. Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial // *JAMA*. 2008. Vol. 300. № 8. P. 924–932.
4. Chen J.H., Lan J.L., Cheng C.F. et al. Effect of urate-lowering therapy on all-cause and cardiovascular mortality in hyperuricemic patients without gout: a case-matched cohort study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 12. ID e0145193.
5. John, J., Koshy, S. K. G. (2012). Current Oral Antiplatelets: Focus Update on Prasugrel. *The Journal of the American Board of Family Medicine, 25* (3), 343–349. doi: 10.3122/ajfm.2012.03.100270.
6. Revision Commission, JSNM. ed 2. Tokyo: medical examination; 2010 Handbook for the treatment of hyperuricemia and gout.
7. Faxon, D. P. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation, 109* (21), 2617–2625. doi: 10.1161/01.cir.0000128520.37674.ef.
8. Flier, J. S., Underhill, L. H., Ware, J. A., Heistad, D. D. (1993). Platelet-Endothelium Interactions. *New England Journal of Medic.*
9. Webb D., Vallance P. // *Endothelial function in Hypertension Springer*. – 1998. – Vol. 112. – P. 559–564.

## HYPERURICEMIA INFLUENCE ON THE STATE OF PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH STAGE II HYPERTENSION

M.S. Valigura

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The effect of uric acid on platelet hemostasis in patients with hypertension (HT) was studied. 80 patients with the HT I-II stage and 1-3 degrees of increased blood pressure was examined. Hyperuricemia was diagnosed with a uric acid level of >420 mmol/L. In order to study platelet hemostasis, an estimate of spontaneous aggregation of platelets and induced aggregation with adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), collagen, and adrenaline before and after cuff tests was performed. An assessment of endothelial dysfunction during cuff tests was also performed. Hyperaggregation was detected in all patients on HT. It was more significant in hypertensive patients with hyperuricemia and it was dependent on the level of uric acid in plasma.

**Key words:** hypertension, hyperuricemia, platelet hemostasis, cuff test, endothelial dysfunction.