

С. О. Самойлова

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗГОРТУВАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

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

**Summary.** Samoylova S. O. **CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS SYSTEM COAGULATION LINK CHANGES IN HYPERTENSION PATIENTS ALONG WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.** – A. A. Bogomolets National Medical University.- Kiev, Ukraine. Abnormalities of hemostasis system have considerable influence on mechanism of disease and complications occurrences in arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary diseases patients. 62 patients have been determined to determine coagulative activity of blood. There were 15 healthy persons (control group), 15 patients with AH without COPD, 17 patients with AH and accompanying COPD and 15 patients with COPD of II-III stages. Comorbid course of hypertension and COPD led to imbalance of blood clotting, which shows a tendency towards anticoagulation of aPTT assay in conjunction with the distinct trend for activation of blood's final phase of coagulation. Final phase of thrombogenesis activation was discovered, which showed its significant increase in fibrinogen and SFMC levels in all groups under examination. These levels were significantly higher than those in the control group, even after treatment, unlike any other blood clotting indicators.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, coagulative activity of blood.

**Реферат.** Самойлова С. О. **ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.** – Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев. Нарушения в системе гемостаза оказывают серьезное влияние на течение заболевания и наличие осложнений у больных гипертонической болезнью и хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Цель: изучить состояние свертывающего звена системы гемостаза у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ и установить изменения его показателей после проведенного лечения. Было обследовано 62 пациента: 15 практически здоровых (контроль), 15 больных с ГБ без ХОБЛ, 17 пациентов с ГБ и сопутствующей ХОБЛ и 15 больных с ХОБЛ II-III степени. Отмечено, что коморбидное течение ГБ и ХОБЛ приводит к дисбалансу системы свертывания крови, который проявляется склонностью к гипокоагуляции в тесте АЧТВ совместно с выраженной активацией конечной фазы свертывания. Была выявлена активация конечной фазы тромбообразования, что проявляется достоверным повышением содержания фибриногена и РФМК, уровень которых остается значительно выше, чем в контроле даже после проведенного лечения, в отличие от других показателей свертывания крови. Данное изменение имело место во всех группах обследованных больных.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, хронические обструктивные болезни лёгких, гемостаз, коагуляционный гемостаз.

**Реферат.** Самойлова С. О. **ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗГОРТУВАЛЬНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.** – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ. Порушення в системі

гемостазу мають значний вплив на перебіг захворювання та наявність ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу та хронічні обструктивні захворювання легень. З метою визначення стану коагуляційної ланки гемостазу нами було обстежено 62 хворих: 15 практично здорових (контроль), 15 хворих на ГХ без ХОЗЛ, 17 хворих на ГХ з супутньою ХОЗЛ та 15 пацієнтів з ХОЗЛ II-III ступеня. Нами визначено, що коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ призводить до розбалансування в системі згортання крові, яке проявляється схильністю до гіпокоагуляції в тесті АЧТЧ, яке поєднується з вираженою активацією кінцевої фази згортання крові. У результаті дослідження виявлено активацію кінцевої фази тромботворення, яка у всіх групах проявляється достовірним збільшенням вмісту фібриногену та РФМК, рівень яких залишається значно вищим за контроль навіть після проведеного лікування, на відміну від інших показників згортання крові.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, хронічні обструктивні захворювання легень, гемостаз, коагуляційний гемостаз.

**Вступ.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одне з найпоширеніших захворювань у світі, адже близько 40 % дорослого населення має підвищений артеріальний тиск. Вона відіграє значну роль у формуванні структури захворюваності і смертності. Це зумовлено як широким розповсюдженням цього захворювання, так і тим, що ГХ є найважливішим фактором ризику основних серцево-судинних катастроф – інфаркту міокарда і мозкового інсульту. Серед серцево-судинних хвороб гіпертензія займає одне з перших місць по частоті різних тромбоемболічних ускладнень та інших порушень гемостазу, в зв'язку з чим особливо важлива інформація про стан системи гемостазу у таких хворих для надійних критеріїв ефективності застосовуваної терапії. [4, 5, 9, 10, 11]

На сучасному рівні соціально - економічних умов та етапі розвитку клінічної медицини велика увага приділяється вивченню особливостей перебігу та лікуванню коморбідних станів, коли поєднуються декілька захворювань, зокрема, серцево-судинної системи та органів дихання. Для такого міксту є об'єктивні передумови: єдність низки патогенетичних механізмів, наявність загальних факторів ризику (в першу чергу паління), маніфестні ознаки захворювань.

В останні десятиліття в різних країнах світу спостерігається значне зростання хворих з такою констеляцією хвороб, як гіпертонічна хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Наявність супутньої артеріальної гіпертензії підвищує ризик серцево-судинних ускладнень та має негативний вплив на перебіг ХОЗЛ. [2, 9, 15, 17]

У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення. Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смертності, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце. На ХОЗЛ страждає від 8 до 22 % дорослих у віці 40 років і більше. [6]

Існують різні погляди на патогенетичні взаємини ХОЗЛ та гіпертонічної хвороби: одні вчені вважають, що обидва захворювання розвиваються незалежно одне від одного під впливом факторів ризику, інші - що ХОЗЛ є причиною розвитку ГХ, до того ж деякими вченими така ГХ розглядається як симптоматична. [1, 8]

Вияв особливостей регуляторних механізмів плазматичного гемостазу у хворих на ГХ з ХОЗЛ має теоретичний і практичний інтерес, оскільки дасть змогу, з одного боку, встановити їх взаємозв'язок з клінічними проявами і таким чином прогнозувати виникнення і розвиток ускладнень, а з іншого – розробити додаткові діагностичні, лікувальні, профілактичні підходи до ведення даної категорії хворих.

Проблема поєднання цих двох прогностично складних станів, все частіше потрапляє до уваги клініцистів і науковців. Але в літературі недостатньо є даних про стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих артеріальною гіпертензією, ускладненою ХОЗЛ. Патогенез тромботичних ускладнень при цих патологіях до кінця не в'яснений.

Таким чином, розробка методів діагностики стану згортання крові пацієнтів на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ, є актуальною науковою проблемою сучасної терапії, вирішення якої є важливим питанням.

**Мета.** Визначити стан коагуляційної ланки гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень і встановити

зміни їх показників після проведеного лікування.

**Матеріали і методи.** У ході дослідження нами було обстежено 62 хворих: 15 практично здорових (контроль), 15 хворих на ГХ без ХОЗЛ (I група), 17 хворих на ГХ з супутньою ХОЗЛ (II група) та 15 пацієнтів з ХОЗЛ II-III ступеня (III група). Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого, результати лікування оцінювали після двотижневого курсу терапії. Серед обстежених хворих чоловіків було 36, жінок – 26. Середній вік хворих становив  $51,7 \pm 1,2$  років. Найбільше хворих було у вікових групах 40-49, 50-59 та 60-69 років (22,5%, 50% та 20% відповідно).

Вивчення коагуляційного гемостазу здійснювали шляхом визначення спеціальних лабораторних методів (для вирішення поставлених задач): активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (Фг), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, відповідав усім вимогам до взяття крові на коагулологічні дослідження. А також статистичні методи для обробки отриманих даних.

Хворим на ГХ призначався один або два гіпотензивних препарати: амлодипін по 10 мг 1 раз на добу та/або лізиноприл по 10 мг 1 раз а добу. Лікування ХОЗЛ проводили згідно локальних протоколів. [6]

### **Результати та обговорення**

У групі хворих на ГХ до початку лікування спостерігалось скорочення всіх показників коагуляційного гемостазу: ПТЧ – на 10% ( $p < 0,05$ ), МНВ – на 5,1% ( $p > 0,05$ ), АЧТЧ – на 12,3% ( $p > 0,05$ ), ТЧ – на 7,5% ( $p > 0,05$ ), а також підвищення рівня фібриногену на 34,5% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ), що свідчить про прискорення процесів згортання крові одразу в трьох ланках: скорочення періодів генерації активного тромбіну за внутрішнім та зовнішнім механізмами при одночасній активації процесів фібриногенезу (фактору Іа і фібрину).

У групі хворих на ГХ у поєднанні з ХОЗЛ АЧТЧ, який відповідає інтенсивності тромбогенезу за внутрішнім механізмом згортання крові, подовжувався на 15,4% у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ), рівень фібриногену підвищився на 56,5% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 5,6 рази ( $p < 0,001$ ), в той час як ПТЧ, МНВ, ТЧ достовірно не відрізнялися від контролю.

Аналіз показників згортувальної ланки системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ показав скорочення ТЧ на 10,3% ( $p < 0,05$ ), підвищення рівня фібриногену на 43% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 5,5 разів ( $p < 0,001$ ) та відсутність достовірних змін показників АЧТЧ, ПТЧ, МНВ.

Достовірно підвищення рівня фібриногену спостерігалось у всіх групах хворих у порівнянні з контролем, а саме на 34,5% ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів з ГХ, 56,5% ( $p < 0,001$ ) при поєднаній патології та на 43% ( $p < 0,001$ ) у хворих на ХОЗЛ. Рівень РФМК був також достовірно підвищений у всіх пацієнтів: в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ) у хворих на ГХ, в 5,6 разів ( $p < 0,001$ ) у хворих на ГХ в поєднанні з ХОЗЛ та в 5,5 разів при ХОЗЛ ( $p < 0,001$ ).

При порівнянні показників згортання крові між всіма групами хворих спостерігалась наступна ситуація. У пацієнтів з ГХ АЧТЧ на 31% коротший ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з пацієнтами з поєднаною патологією, а рівень фібриногену нижчий на 16% ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показників згортання у пацієнтів з ХОЗЛ та при поєднаній патології, достовірної різниці не спостерігається. (табл. 1).

При повторному обстеженні системи гемостазу через 2 тижні після проведеного лікування найбільш значущі зміни були знайдені нами у кінцевій ланці згортання крові. (Рис.1) Так, рівень фібриногену у групі пацієнтів, хворих на ГХ знизився на 10,2% ( $p < 0,01$ ), у групі пацієнтів з поєднаною патологією – на 14% ( $p < 0,01$ ), у групі пацієнтів з ХОЗЛ – на 8,4% ( $p > 0,05$ ). У всіх групах цей показник зсунувся в бік нормальних значень, проте їх значення залишалися вищими за групу контролю.

Достовірних змін зазнали також показники вмісту розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), які змінились у всіх досліджуваних групах. При цьому, у пацієнтів із ГХ РФМК змінились на 35% ( $p < 0,01$ ), у пацієнтів з ХОЗЛ – на 40,8% ( $p < 0,01$ ), у пацієнтів з поєднаною патологією – на 34,4% ( $p < 0,01$ ). Але слід зазначити, що вміст РФМК залишався значно вищим за групу контролю, що свідчить про збереження схильності до тромбофілії та схильності до активації заключної ланки згортання крові (фібриноутворення) у вказаного контингенту хворих.

Таблиця 1

Показники згортувальної ланки системи гемостазу на початку лікування в різних групах хворих

Показник	Контроль	Пацієнти з ГХ (1)	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ (2)	Пацієнти з ХОЗЛ (3)	Р 1-2	Р 2-3
АЧТЧ, с	29,98±2,6	26,3±5,7	34,6±5,7**	31,56±5,6	<0,01	>0,05
ПТЧ, с	19,21±1,03	17,31±2,0*	18,08±2,07	19,7±1,68	>0,05	>0,05
МНВ	0,97±0,08	0,92±0,12	0,9±0,14	0,98±0,13	>0,05	>0,05
ТЧ, с	10,7±0,56	9,9±1,3	10,99±1,58	9,6±1,05*	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9±0,41	3,9±0,41***	4,54±0,42***	4,15±0,83***	<0,01	>0,05
РФМК, г/л*10 <sup>-2</sup>	4,14±0,43	20,16±6,6***	23,5±6,7***	22,8±7,3***	>0,05	>0,05

*Примітки:*

\* – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ГХ і хворих з поєднаною патологією; p2-3 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ХОЗЛ і хворих з поєднаною патологією.

Певних змін зазнали також показники ТЧ, але вони були несуттєві та максимально наблизилися до контрольних значень. Змін з боку ПТЧ, МНВ, які відображають зовнішній шлях згортання крові знайдено не було. Показник АЧТВ, якій відтворює внутрішній шлях згортання крові достовірно змінився в групі хворих с поєднаною патологією, а саме знизився на 9% (p<0,05), в інших групах його зміни були не достовірними в порівнянні з даними до та після лікування. (табл. 2).

Таблиця 2

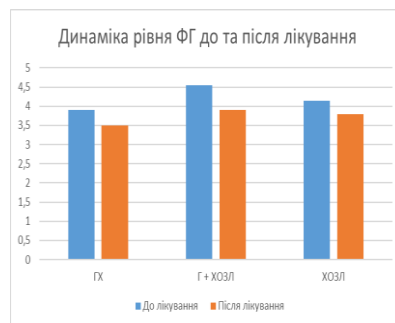
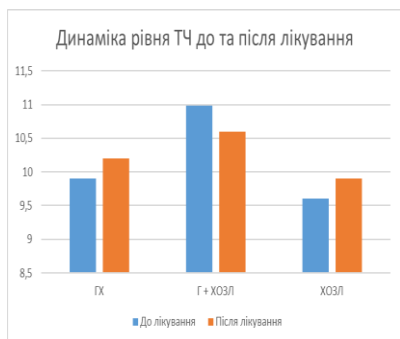
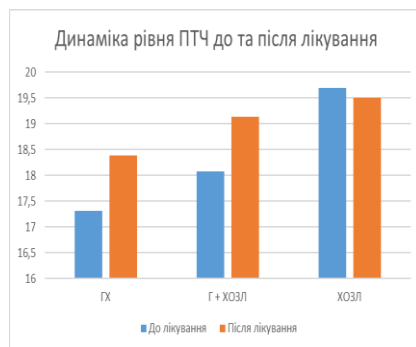
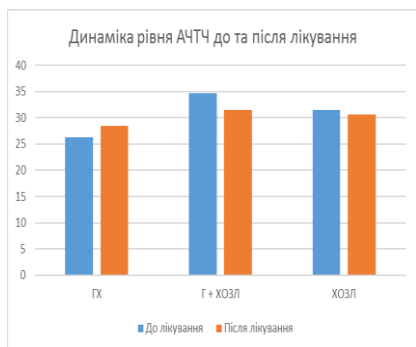
Показники згортувальної ланки системи гемостазу в різних групах хворих після проведеного лікування

Показник	Контроль	Пацієнти з ГХ (1)	Пацієнти з ГХ+ ХОЗЛ (2)	Пацієнти з ХОЗЛ (3)	Р 1-2	Р 2-3
АЧТЧ, с	29,98±2,6	28,4±3,6	31,5±1,97	30,6±4,5	<0,05	>0,05
ПТЧ, с	19,21±1,03	18,38±1,5	19,14±2,0	19,5±1,38	>0,05	>0,05
МНВ	0,97±0,08	0,94±0,1	0,97±0,11	1,1±0,1	>0,05	>0,05
ТЧ, с	10,7±0,56	10,2±0,7	10,6±1,2	9,9±0,85*	>0,05	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9±0,41	3,5±0,3***	3,9±0,2***	3,8±0,4***	<0,05	>0,05
РФМК, г/л*10 <sup>-2</sup>	4,14±0,43	13,1±4,5***	15,4±5,2***	13,5±4,1**	>0,05	>0,05

*Примітка:* \* – достовірність змін по відношенню до групи контролю.

\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001, p1-2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ГХ і хворих з поєднаною патологією; p2-3 – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у хворих на ХОЗЛ і хворих з поєднаною патологією.

У раніше проведених дослідженнях було вказано, що у інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду справляють позитивний вплив на систему згортання крові. Зокрема було вказано на їх протизапальний ефект, який може відобразитися у зниженні вмісту фібриногену. Звертаємо увагу, що найбільших змін в нашому дослідженні зазнала саме кінцева ділянка системи згортання крові, а саме фібриноутворення, що може бути пояснено даним впливом антигіпертензивного лікування та обмеженістю часу спостереження (2 тижні стаціонарного лікування). Це є плейотропними ефектами даних груп препаратів та для їх більш детального виявлення необхідний довший період спостереження.



Примітка:

\* - достовірність різниці показників між групами хворих до і після

Рис. 1. Динаміка показників коагуляційного гемостазу в різних групах хворих в процесі лікування

### Висновки

1. Для хворих на ГХ II стадії характерна активація всіх ланок згортання крові з переважною активацією зовнішнього шляху згортання, про що свідчить вкорочення показника ПТЧ на 10% ( $p < 0,05$ ) та прискоренням кінцевих етапів утворення кров'яного згустку, свідченням чого є збільшення вмісту фібриногену на 34,5% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ) відносно контролю.

2. У хворих на ХОЗЛ II-III стадії найбільші зміни в згортаючій системі крові фіксуються збоку внутрішнього шляху згортання крові, а саме кінцевих ланок тромбоутворення, про що свідчить статистично значуще вкорочення ТЧ на 10,3% ( $p < 0,05$ ), підвищення рівня фібриногену на 43% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 5,5 разів ( $p < 0,001$ ) відносно контрольних груп.

3. Коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ призводить до розбалансування в системі згортання крові, яке проявляється схильністю до гіпокоагуляції в тесті АЧТЧ (подовження на 15,4% ( $p < 0,01$ )), яке поєднується з вираженою активацією кінцевої фази згортання крові (підвищення фібриногену на 56,5% ( $p < 0,001$ ) та РФМК в 5,6 рази ( $p < 0,001$ )).

4. Для категорії хворих на ГХ II стадії, ХОЗЛ II-III ступеня та їх поєднання характерна активація кінцевої фази тромбоутворення, яка у всіх групах проявляється достовірним збільшенням вмісту фібриногену та РФМК, рівень яких залишається значно

вищим за контроль навіть після проведеного лікування, на відміну від інших показників згортання крові.

5. Проведене комплексне лікування ГХ і ХОЗЛ з використанням антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду та інгібіторів АПФ сприяє покращенню показників згортання крові з максимальним впливом на рівень фібриногену та РФМК в усіх досліджуваних групах.

### *Літератури*

1. Болокадзе Є. О. Особливості діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ на сучасному етапі / Є.О. Болокадзе // Медицина сьогодні і завтра. - 2014. - N1. - С. 59 - 62.
2. Гаврисюк В. К. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения / В. К. Гаврисюк //Український пульмонологічний журнал. - 2009. - N2. - С. 7 – 11.
3. Кваша О. О. До проблеми вторинної профілактики артеріальної гіпертензії / О. О. Кваша, О. В. Малацківська // Охорона здоров'я України. – 2005. – № 3 - 4. – С. 36 - 40.
4. Мойсеєнко В. О. Вегетативний гомеостаз і порушення гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією на тлі ураження нирок / В. О. Мойсеєнко // Практикуючий лікар. - 2014. - N 3. - С. 92 - 94.
5. Наказ № 384 від 24.05.2012 р. МОЗ України "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії".
6. Наказ МОЗ України від 16.04.2014 № 270 "Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України" № 555 від 27 червня 2013 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень".
7. Нетяженко В. З. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування / В.З. Нетяженко // Вид. 2, доп., Ч. 1. – К., 2005. – С. 145–165.
8. Привалова Е. В. Тромбоцитарная дисфункция у длительно курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких/ Е. В. Привалова, Т. В. Вавилова, Н. А. Кузубова //Пульмонология. - 2010. - N 2. - С. 40 – 45.
9. 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, Н. А. Волон, Е. О. Таратухин //Российский кардиологический журнал. - 2013. - N5. - С. 6 – 11.
10. Сірик В. О. Зміни функціональної активності тромбоцитів і системи гемостазу у пацієнтів із різним ступенем артеріальної гіпертензії/ В. О. Сірик //Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - N 1. - С. 82 – 87.
11. Строгий В. В. Гемостаз у подростков с артериальной гипертензией/ В. В. Строгий, Т. Н. Войтович // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2011. – Т. 90, N 5. - С. 19 - 24
12. Системний підхід до вивчення білок-білкових взаємодій при порушеннях гемостазу/ Н. К. Кравченко, Т. Б. Вовк, Н. Г. Ракша, О. М. Савчук, Л. І. Остапенко – К.:ТОВ «НВП «Інтерсервіс» - 2015. - 195 с.
13. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико - биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
14. Frank C. Scirba Inflammation in COPD / C. Scirba Frank // [Medscape Pulmonary Medicine](#). - 2005 -№3.- P. 12
15. Hurst J. R. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto //N. Engl. J. Med. – 2010. - Vol.363. - P. 1128 - 1138.
16. Mathers C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. / C. D Mathers, D. Loncar// PLoS Med.-2006.-Vol. 3. - P.442.
17. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently / J. Vestbo, S. Rennard // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 863 - 364.

## References

1. Bolokadze E. O. Peculiarities of the diagnosis and prognosis of COPD at present / E.O. Bolokadze // *Medicine today and tomorrow*. - 2014. - N1. - P. 59-62 (Ukr).
2. Gavrisyuk, V.K. Systemic manifestations of COPD: Clinical Features , diagnosis and of treatment / V.K. Gavrisyuk // *Ukrainian pulmonological journal*. - 2009. - N2. - P. 7 (Rus.)
3. Kvasha, O.O. The problem of secondary prevention of hypertension / O.O.Kvasha, O.V. Malatskivska // *Ukrainian health care*. – 2005. – № 3-4. – P. 36-40 (Ukr.).
4. Moiseenko, V. O. Vegetative homeostasis and violations of hemodynamics in patients with arterial hypertension against the background of kidney damage/ V.O Moiseenko // *Практикуючий лікар*. - 2014. - N 3. - P. 92-94(Ukr.)
5. Order number 384 of 24.05.2012 p . Ministry of Health of Ukraine "On approval and introduction of medical and technological documents and standardization of medical care in hypertension." (Ukr.)
6. MOH Ukraine of 16.04.2014 № 270 " On Amendments to the Ministry of Health of Ukraine " № 555 of 27 June 2013 " On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of care in chronic obstructive pulmonary disease. "(Ukr.)
7. Netiazhenko, V.Z. Classification of internal medicine. Diagnostic measures and treatment algorithms. / V.Z. Netiazhenko // Edition. 2, added., Part. 1. – K., 2005. – P. 145–165 (Ukr.)
8. Privalova, E.V. Platelet dysfunction in patients with long-term smokers with chronic obstructive pulmonary disease / E. V. Privalova, T. V. Vavilova, N. A. Kuzubova // *pulmonology*. - 2010. - N 2. - P. 40-45 (Rus.)
9. Communication and heart rate variability parameters of the hemostatic system in patients with coronary heart disease complicated with chronic heart failure / M.Z. Byy, A.J. Lebedeva, I.G. Gordeev, N.A. Volov, E.O. Taratuhin // *Russian Cardiology Journal*. - 2013. - N5. - P. 6-11(Rus.)
10. Siryk, V.O. Changes in functional activity of platelets and hemostasis system in patients with varying degrees of hypertension / V. O. Siryk // *Medicine today and tomorrow*. - 2010. - N 1. - C. 82-87 (Ukr.)
11. Strogiiy, V.V. Hemostasis in adolescents with arterial hypertension / V. V. Strogiiy, T.N.Voitovich // *Pediatrics. Journal named after G.N.Speranskii* - 2011. - Vol 90, N 5. - P. 19-24 (Rus.)
12. The systems approach to the study of protein-protein interactions in disorders of hemostasis / N.K. Kravchenko, T.V. Vovk, N.G. Raksha, O.M. Savchuk, L.I. Ostapenko – K.:LTD «NVP «Interservis» - 2015. - 195p.(Ukr.)
13. Trukhacheva, N.V. Mathematical Statistics in biomedical research with application of package Statistica / N.V. Trukhacheva // M.: EOTAR-Media, 2012. -384 p. (Rus.)
14. Frank C. Scirba Inflammation in COPD / C. Scirba Frank // [Medscape Pulmonary Medicine](#). 2005 -№3. - P. 12
15. Hurst J.R.. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto // *N. Engl. J. Med*. – 2010. - Vol.363. - P. 1128-1138.
16. Mathers, CD. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. / CD Mathers, D. Loncar// *PLoS Med*.-2006.-Vol. 3.-P.442.
17. Vestbo, J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently / J. Vestbo, S. Rennard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 182. – P. 863-364.

Работа поступила в редакцию 12.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.