

УДК 616.12-008.331.1:616.233-002:616.151.5

С. О. Самойлова

**СТАН КОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ТА
ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ
ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ХОЗЛ
(огляд літератури із результатами власних досліджень)**

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

Summary. Samoilova Svitlana O. **STATE OF THE COAGULATION LINK AND PLATELET HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION IN COMBINATION WITH COPD** (Literature review and results of own research). - O. O. Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine. Under the present socio-economic environment and clinical medicine development, much attention is focused on specific features of the course and treatment of comorbid states, particularly referring to cardiovascular and respiratory system. The article deals with the combined course of hypertensive disease with chronic obstructive pulmonary disease, changes in plasma hemostasis in patients with hypertensive disease and chronic obstructive pulmonary disease and their comorbid course, specific features of hemostasis platelets under the HD-COPD combination. The study indicates increase in platelet aggregation, and increased susceptibility to thrombosis in patients with hypertensive disease, moreover in the case of its combination with COPD. The authors analyzed and proposed modern treatment methods for patients with comorbid HD-COPD course.

Key words: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hemostasis, platelet aggregation, coagulation processes.

Реферат. С. О. Самойлова **СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ И ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ** (Обзор литературы с результатами собственных исследований). На современном уровне социально-экономических условий и текущем этапе развития клинической медицины большое внимание уделяется изучению особенностей течения и лечению коморбидных состояний, в частности, сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. В статье рассмотрены особенности течения гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ), изменения плазменного гемостаза у пациентов с ГБ и ХОБЛ, а также при их коморбидном состоянии, особенности тромбоцитарного звена гемостаза при сочетании ГБ с ХОБЛ. Указано, что у пациентов с ГБ, а тем более при сочетании с ХОБЛ отмечается повышение агрегационной способности тромбоцитов, а также повышение склонности к тромбообразованию. Проанализированы и предложены современные методы лечения пациентов с коморбидным ходом ГБ и ХОБЛ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, гемостаз, агрегация тромбоцитов, процессы свертывания.

Реферат. Самойлова С. О. **СТАН КОАГУЛЯНТНОЇ АКТИВНОСТІ КРОВІ ТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ ІЗ ХОЗЛ (огляд літератури із результатами власних досліджень).** На сучасному рівні соціально-економічних умов та етапі розвитку клінічної медицини велика увага приділяється вивченню особливостей перебігу та лікуванню коморбідних станів, зокрема, серцево-судинної системи та органів дихання. У статті розглянуто стан проблеми поєданого перебігу гіпертонічної хвороби з хронічним обструктивним захворюванням легень, зміни плазматичного гемостазу у пацієнтів з

гіперточною хворобою з хронічним обструктивним захворюванням легень та при їх коморбідному перебігу, особливості тромбоцитарної ланки гемостазу при сполученні ГХ з ХОЗЛ. Вказано, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, а тим більше при поєднанні з ХОЗЛ відмічається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, а також підвищення схильності до тромбоутворення. Проаналізовано та запропоновано сучасні методи лікування пацієнтів з коморбідним перебігом ГХ з ХОЗЛ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, гемостаз, агрегація тромбоцитів, процеси згортання.

СТАН ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ З ХОЗЛ

У структурі смертності гіпертонічна хвороба (ГХ) відіграє значну роль. Майже 40% дорослого населення має підвищений артеріальний тиск, який є фактором ризику основних серцево-судинних подій: мозкового інсульту та гострого коронарного синдрому. Також при ГХ найчастіше виникають тромбоемболічні ускладнення та інші зміни гемостазу, що неодмінно слід враховувати при виборі лікувальної тактики у даної когорти пацієнтів [1, 2].

Велика увага в теперішній час приділяється особливостям перебігу та лікуванню коморбідних станів, зокрема поєднання патології серцево-судинної системи та системи органів дихання. Наявність ГХ як супутньої патології у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) підвищує ризик виникнення ускладнень перебігу як з боку серцево-судинної системи, так і обтяжує перебіг патології органів дихання [3].

За даними літератури існують різні погляди спеціалістів щодо патогенетичних механізмів при наявності артеріальної гіпертензії (АГ) та ХОЗЛ у пацієнта - деякі вчені притримуються думки, що дані патологічні стани розвиваються незалежно один від іншого, але інші науковці вважають, що ХОЗЛ призводить до розвитку АГ та навіть артеріальна гіпертензія розглядається як вторинна, симптоматична [4].

Частота ГХ в комбінації із ХОЗЛ збільшується із віком, в 12,5% випадків ГХ виникає на тлі ХОЗЛ. Основною причиною госпіталізації у пацієнтів із ХОЗЛ є супутні серцево-судинні захворювання (в 42% пацієнтів), проте госпіталізації з приводу ускладнень з боку дихальної системи складають лише 14%, а ризик виникнення гострого інфаркту міокарда у таких хворих зростає у 12 разів [5]. Хронічна гіпоксія та обструктивний синдром несприятливо впливають на структурно-функціональні зміни серця, частіше виникають суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, раніше виникають зміни в правому шлуночку серця [6], тому лікування таких пацієнтів вимагає врахування всіх факторів ризику. У даного контингенту пацієнтів стан плазмове, судинно-тромбоцитарного та ліпідного гомеостазу залежить від ступеню запального процесу та вираженості дихальної недостатності [7].

ЗМІНИ ПЛАЗМОВОГО ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ, ХОЗЛ ТА ПРИ ЇХ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ

АГ є одним із відомих факторів посилення згортання крові. Втрішньосудинна гемокоагуляція та фібриноліз змінюються у хворих на ХОЗЛ: зростають коагуляційні властивості крові, рівень інтенсивності утворення тромбоцитарних мікроагрегантів перевищує нормальний. Проте існують протирічливі дані щодо окремих показників згортання крові при ХОЗЛ, деякі дослідники в своїх роботах вказують на зниження згортання крові при ХОЗЛ [8, 9]. Незворотні зміни, що відбуваються при поєднанні ХОЗЛ та АГ, а саме – пошкодження ендотелію, порушення згортувальної та протизгортувальної систем крові, тромбоутворення, сповільнення кровотоку, збільшення активності тромбоцитів, - призводять до загрозливих для життя ускладнень.

Для оцінки стану прокоагулянтної та антикоагулянтної ланок системи гемостазу є антикоагуляційний тест (АКТ). Принцип методу полягає у визначенні часу рекальцифікації плазми в десяти пробірках при додаванні до плазми автогемолізату з автофосфоліпідною активністю [10, 11]. Основними скринінговими тестами дослідження гемостазу є протромбіновий тест, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), визначення

фібриногену, визначення Д-димеру та ін. Деякі автори відзначають, що посилення агрегаційної активності тромбоцитів і скорочення АЧТЧ притаманне лише хворим з групи високого ризику [12].

Також інформативним є визначення біомаркерів. У пацієнтів із ХОЗЛ рівень С-реактивного протеїну вищий. Крім того, при підвищенні рівня С-реактивного протеїну з помірною і важкою формою обструкції дихальних шляхів підвищується ризик розвитку інфаркту міокарда. Даний показник можна використовувати як ранній маркер системного захворювання при початкових стадіях ХОЗЛ [13, 14].

З часом, при прогресуванні ХОЗЛ, знижується гепаринова та аттитромбінова активність, що призводить до пригнічення процесів фібринолізу. При призначенні антигіпертензивної терапії слід враховувати порушення процесів гемокоагуляції та фібринолізу.

Антитромбін III – компонент протизгортальної системи, синтезується в печінці та ендотелієм, ендотелій судин здатний перервати каскад коагуляції. Відбується це за допомогою протеїну С. Крім інгібування утворення тромбіну, система протеїну С бере участь в регуляції проникності ендотелію, процесів запалення і експресії генів.

Фактори системи протеїну С регулюючи гемостаз, беруть участь як в згортанні, так в протизгортанні крові і в фібринолізі. Антитромбін інгібує протеази системи згортання, утворюючи з ним ковалентний комплекс. Швидкість інгібування збільшується в тисячі раз в присутності сульфатованих олігосахаридів, одним з яких є гепарин [15, 16]. Механічна і протеолітична стабільність фібрину залежить від кількості утвореного тромбіну. Отже, тромбін є потужним індуктором агрегації тромбоцитів, здатний регулювати систему фібринолізу. Але крім безпосередньої участі в процесах згортання, протизгортання і фібринолізу тромбін регулює проникність і тонус судин, проліферацію і міграцію клітин, процесів запалення і регенерації тканин.

Фібриноліз – це процес ферментативного розщеплення плазміном фібрину кров'яного згустку, що призводить до руйнування тромбу. Зовнішній шлях активації фібринолізу відбувається переважно за рахунок ендотеліального тканинного активатора плазміногену, попередника плазміну [17, 18]. Антикоагулянтна активність плазми оцінюється за рівнем антитромбіну-III, потужного інгібітору тромбіну, фактору Ха та частково інших ферментних факторів зсідання, є плазмовим кофактором гепарину [19-21]. Роль фібриногену 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. Необхідність включення визначення фібриногену в список скринінгових тестів визначається тим, що він є : білком гострої фази, маркером коагулопатії споживання при розвитку дисемінованого внутрісудинного згортання крові, фактором ризику серцево-судинних захворювань. Визначення фібриногену в крові є широко доступним тестом, який застосовується в діагностиці порушень гемостазу, при розпізнаванні запальних, імунних, деструктивних і непластичних процесів, коли виникає гіперфібриногенемія як гострофазова реакція [22].

Кінцевий етап згортання крові відтворюється тромбіновим тестом, а також пробами з тромбіноподібними ферментами зміїних отрут – анцистроном, лебетоксом, ехітоксом та ін. Визначають час згортання крові при активації процесу отрути гюрзи, який активує фактор X в присутності іонів кальцію і фактору V. Гемокоагулююча дія отрути гюрзи підсилюється фосфоліпідним компонентом.

Лебетокс – робочий розчин отрути гюрзи готується шляхом розведення маточного розчину отрути, із розрахунку 10 мг сухої речовини на 5 мл дистильованої води. Збільшення часу згортання в даному тесті в порівнянні з контрольним на 3 секунди свідчить про ізольований або поєднаний дефіцит факторів X, V, II або I (фібриногену).

Отрута ефі – активатор фактору II (протромбіну), під впливом якого утворюється мейзотромбін. Останній, на відміну від звичайного альфа-тромбіну, не блокується гепарином і комплексом «антитромбін III – гепарин», а також здатний згортати не тільки звичайний фібриноген, а й деякі його високомолекулярні тромбін-резистентні похідні, остаточний сироватковий фібриноген. Скорочення часу згортання при ехітоксовому тесті свідчить про тромбогенні порушення в системі гемостазу, загрозу тромботичних ускладнень.

Також застосовують анцистроновий тест – тест на основі отрути щитомордника. Отрута щитомордника викликає згортання крові без участі інших факторів гемокоагуляції. Від дії тромбіну цей реагент відрізняється тим, що він відщеплює від фібриногену лише пептиди А, утворюючи дез-АА-фібрин, не активує фактор XIII і не викликає ретракції згустку. Коагулюючий ефект отрути щитомордника не блокується гепарином і комплексом «антитромбін III - гепарин». Подовження часу згортання більше як на три секунди може бути пов'язано з гіпо- або дисфібриногенемією [23].

Застосування вище описаних методик дослідження в реальній клінічній практиці має досить велике значення, оскільки дозволяє охарактеризувати активність різних ланок згортання крові та оптимізувати лікування пацієнтів. Наше дослідження, яке проводилось для реалізації даної мети, виконувалось 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 нами було обстежено 150 осіб: 15 практично здорових (контроль), 36 хворих на ХОЗЛ II-III ступеня без ГХ (I група), 69 хворих на ГХ з супутнім ХОЗЛ (II група) та 30 пацієнтів з ГХ II стадії (III група). Серед обстежених хворих чоловіків було 94, жінок – 56. Середній вік хворих становив $57,64 \pm 11,54$ років. Первинне обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого. Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення II стадії користувалися наказом № 384 від 24.05.2012 р. МОЗ України "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів і стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії", а для постановки діагнозу ХОЗЛ та визначення ступеня важкості використовували наказ МОЗ України № 270 від 16.04.2014 "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".

Забір крові, який проводили після 12-годинного голодування, здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагулологічних досліджень, тобто полістироловим шприцем 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 загальноприйнятих методик, проводили у бідній на тромбоцити плазмі. Для отримання безтромбоцитної плазми цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину (1500 g) протягом 20 хвилин.

Вивчення стану різних ланок згортання крові здійснювали шляхом проведення спеціальних лабораторних досліджень: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), фібриноген (Фг), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК). Крім того нами проводились високоспецифічні тести з отрутами змій: анцистроновий тест з отрутою змії роду *Agkistrodon* (Щитомордник), лебетоксовий тест з отрутою гюрзи звичайної (*Vipera lebetina*) та ехітоксовий тест з отрутою ефі багатолускової (*Echis multisquamatus*). Усі дослідження виконувалися на гемокоагулометрі Amelung KC 1A. Вивчення тромбоцитарного гемостазу здійснювали шляхом проведення спонанної та індукованої агрегації тромбоцитів на агрегометрі Biola 2. В якості індукторів агрегації були використані АДФ, арахідонова кислота, колаген та адреналін.

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (USA, StatSoft).

Аналіз показників згортувальної ланки системи гемостазу у хворих на ХОЗЛ показав підвищення рівня фібриногену на 41,3% ($p < 0,001$) та РФМК в 5,6 разів ($p < 0,001$) та відсутність достовірних змін показників АЧТЧ, ТЧ, ПТЧ, МНВ.

У групі хворих на ГХ II стадії у поєднанні з ХОЗЛ показник АЧТЧ, який відповідає інтенсивності тромбогенезу за внутрішнім механізмом згортання крові, подовжувався на 21,6% у порівнянні з контролем ($p < 0,001$), рівень фібриногену підвищився на 44,8% ($p < 0,001$) та РФМК в 7 разів ($p < 0,001$), в той час як ПТЧ, МНВ, ТЧ достовірно не відрізнялися від контролю.

При аналізі показників плазмового гемостазу під дією отрут змій у пацієнтів з ГХ, ХОЗЛ та поєднаною патологією виявлено наступні результати: достовірне вкорочення показників ехітоксового та анцистронового тестів в групі пацієнтів з поєднаною патологією в порівнянні з групою пацієнтів з ГХ ($p < 0,05$, $p < 0,001$ відповідно), та подовження часу

лебетоксового тесту по відношенню до пацієнтів з ГХ та ХОЗЛ ($p < 0,001$, $p < 0,001$ відповідно). В результаті проведених нами досліджень, виявлено, що для хворих на ГХ характерна активація гемокоагуляції відбувається на рівні X фактору згортання крові при практично незмінних показниках кінцевих ланок утворення згустку, що підтверджується прискоренням лебетоксового тесту на фоні майже незмінних ехітоксового та анцистронового тестів, проте у хворих на ХОЗЛ найбільші зміни в згортуючій системі крові фіксуються з боку тромбіно- та фібриноутворення, про що свідчить статистично значуще вкорочення ехітоксового та анцистронового тестів відносно контрольних груп. Коморбідний перебіг ГХ і ХОЗЛ призводить до розбалансування в системі згортання крові, яке проявляється схильністю до гіпокоагуляції в лебетоксовому тесті, що підтверджується значеннями АЧГЧ, яке поєднується з вираженою активацією кінцевої фази згортання крові (значне вкорочення ехітоксового та анцистронового тестів) [24].

ОСОБЛИВОСТІ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ СПОЛУЧЕННІ ГХ З ХОЗЛ

Для ранньої діагностики пошкодження органів-мішеней при АГ часто використовують визначення мікроальбумінурії як маркер дисфункції ендотелію. Однак роль ендотеліальної дисфункції в формуванні цих змін вивчена недостатньо. Не встановлено, дисфункція і пошкодження ендотелію при АГ є наслідком чи патогенетичним фактором її розвитку [25].

У хворих з діагностованим ураженням коронарних судин відбуваються зміни агрегаційної здатності тромбоцитів у бік зростання, при цьому невідомою залишається гемостазіологічна картина в осіб, що входять до груп ризику розвитку серцево-судинних подій. Останнім часом в кардіології не зменшується зацікавленість вивчення механізмів формування тромбу та можливості запобігання його утворенню, передусім антитромбоцитарними засобами [26].

Дослідження змін агрегації тромбоцитів із різними індукторами є надзвичайно корисними при встановленні додаткових критеріїв ризику тромботичних ускладнень, а також показань для призначення антитромбоцитарної терапії та оцінювання її ефективності. Тромбоцити є обов'язковими учасниками процесів підтримки як нормального гемостазу, так і патологічного тромбоутворення. Показник тривалості кровотечі характеризує функціональну активність тромбоцитів і взаємодію їх із судинною стінкою. Враховуючи те, що тромбоцити можуть безпосередньо впливати на хронічний запальний процес, представляє інтерес патогенетична концепція ролі порушень тромбоцитарного гемостазу і механізмів його регуляції в розвитку і прогресуванні ХОЗЛ.

Вивчення гемостазу при ХОЗЛ в поєднанні з АГ важливе перш за все в плані попередження тромбоемболічних ускладнень. Із збільшенням легеневої недостатності у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ відмічається тенденція до збільшення коагуляційних властивостей крові. Найбільш виражені гіперкоагуляційні порушення спостерігаються у хворих з обструктивним типом легневих захворювань. Дослідження системи гемостазу має велике значення для діагностики різних видів кровотеч, тромбоемболічних станів, процесів згортання крові. Динамічний контроль за станом цієї системи потрібний також при проведенні антитромботичної терапії в процесі консервативного і хірургічного лікування серцево-судинних та інших захворювань [27].

За даними наших досліджень, у пацієнтів на ГХ, ХОЗЛ та їх поєднанні спостерігається підвищення функціональної активності тромбоцитів, яке проявляється у збільшенні ступеню спонтанної агрегації, значній активації індукованої арахідоною кислотою агрегації тромбоцитів (рис.1)

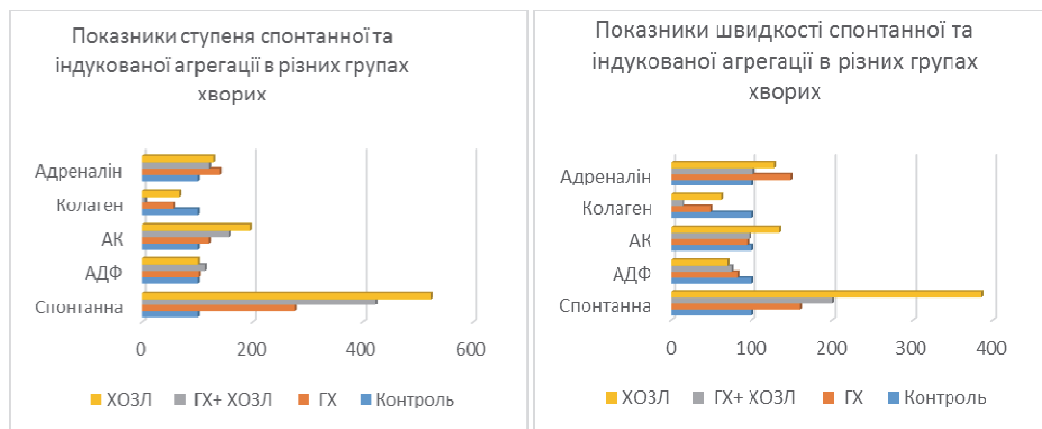


Рис. 1. Показники тромбоцитарного гемостазу в різних групах хворих

Для пацієнтів із ГХ характерне підвищення адреналін-індукованої агрегації, на відміну від інших досліджуваних груп, що може бути пояснене роллю симпатичної нервової системи в патогенезі ГХ. Наявність хронічного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ супроводжується значним збільшенням реакції тромбоцитів на арахідонову кислоту (найбільшим серед усіх досліджуваних груп), що необхідно враховувати при визначенні лікувальної тактики із включенням протизапальних препаратів [28].

СУЧАСНІ ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ГХ З ХОЗЛ

Досягнення максимальної ефективності та безпечності лікування хворих на АГ і ХОЗЛ є завданням достатньо складним, оскільки і на сьогоднішній час більшість сучасних рекомендацій розроблені фахівцями для кожної патології окремо [29]. Але поєднання АГ і ХОЗЛ змушує особливо обережно та ретельно підбирати гіпотензивну терапію для цієї категорії пацієнтів з урахуванням можливих побічних реакцій вказаних груп препаратів. Клінічні спостереження свідчать про те, що більш ніж у 50% випадків для досягнення сприятливого прогнозу у пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ з супутньою АГ, недостатнім є призначення лише одного антигіпертензивного препарату і тому потребує використання їх комбінацій [30].

Для нормалізації вентиляційних порушень, артеріального тиску і нормалізації показників гемоагуляції у хворих з АГ та супутнім ХОЗЛ, в комплекс лікування необхідно включати антикоагулянти і фібринолітичні препарати [31]. Лікувальний комплекс, який включає ділтіазем, піоглітазон, гіпокалорійну дієту і дозоване фізичне навантаження, в значній мірі покращує антикоагулянтну, фібринолітичну і антиагрегаційну активність судинної стінки [32].

Деякі антигіпертензивні лікарські засоби можуть викликати бронхоконстрикцію, тим самим посилюючи перебіг ХОЗЛ. Загальні рекомендації побудовані на максимальному обережному призначення б-блокаторів; в меншій мірі ці рекомендації поширюються на групу інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ). Важливу роль в лікуванні артеріальної гіпертонії у хворих на ХОЗЛ займають блокатори кальцієвих каналів (БКК). З призначенням цієї групи лікарських засобів, як правило, вдається досить швидко встановити контроль над артеріальною гіпертонією [33]. Клінічні рекомендації з лікування артеріальної гіпертонії включають призначення БКК в якості монотерапії або ж у комбінації з низькими дозами тіазидових похідних [34].

У пацієнтів з АГ, а тим більше при поєднанні з ХОЗЛ, відмічається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, а також підвищення схильності до тромбоутворення, тому бажано, щоб препарати, які призначаються для лікування цієї категорії хворих мали позитивний вплив на тромбоцитарний гемостаз, можливо за рахунок плейотропних ефектів цих препаратів, а не прямої їх дії, оскільки ні в алгоритми лікування неускладненої АГ, ні в лікування ХОЗЛ не входять антитромбоцитарні препарати. До таких груп препаратів

належать іАПФ [35] та БКК [36]. У зв'язку з цим, це визначає, який препарат в кожному з цих антигіпертензивних класів ліків забезпечує переваги, понад абсолютного рівня зниження АТ, який призначається пацієнту з АГ [37].

Так, при визначенні нами стану функціональної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень після проведеного комплексного лікування спостерігається підвищення функціональної активності тромбоцитів, яке проявляється у збільшенні ступеню спонтанної агрегації, значній активації індукованої арахідоною кислотою агрегації тромбоцитів. Призначення іАПФ в якості антигіпертензивного лікування пацієнтам з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ призводить до зниження спонтанної агрегації та АК-індукованої агрегації (рис.2)

При застосуванні комбінованого лікування пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ із застосуванням іАПФ та БКК слід очікувати на значний позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який буде проявлятися в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

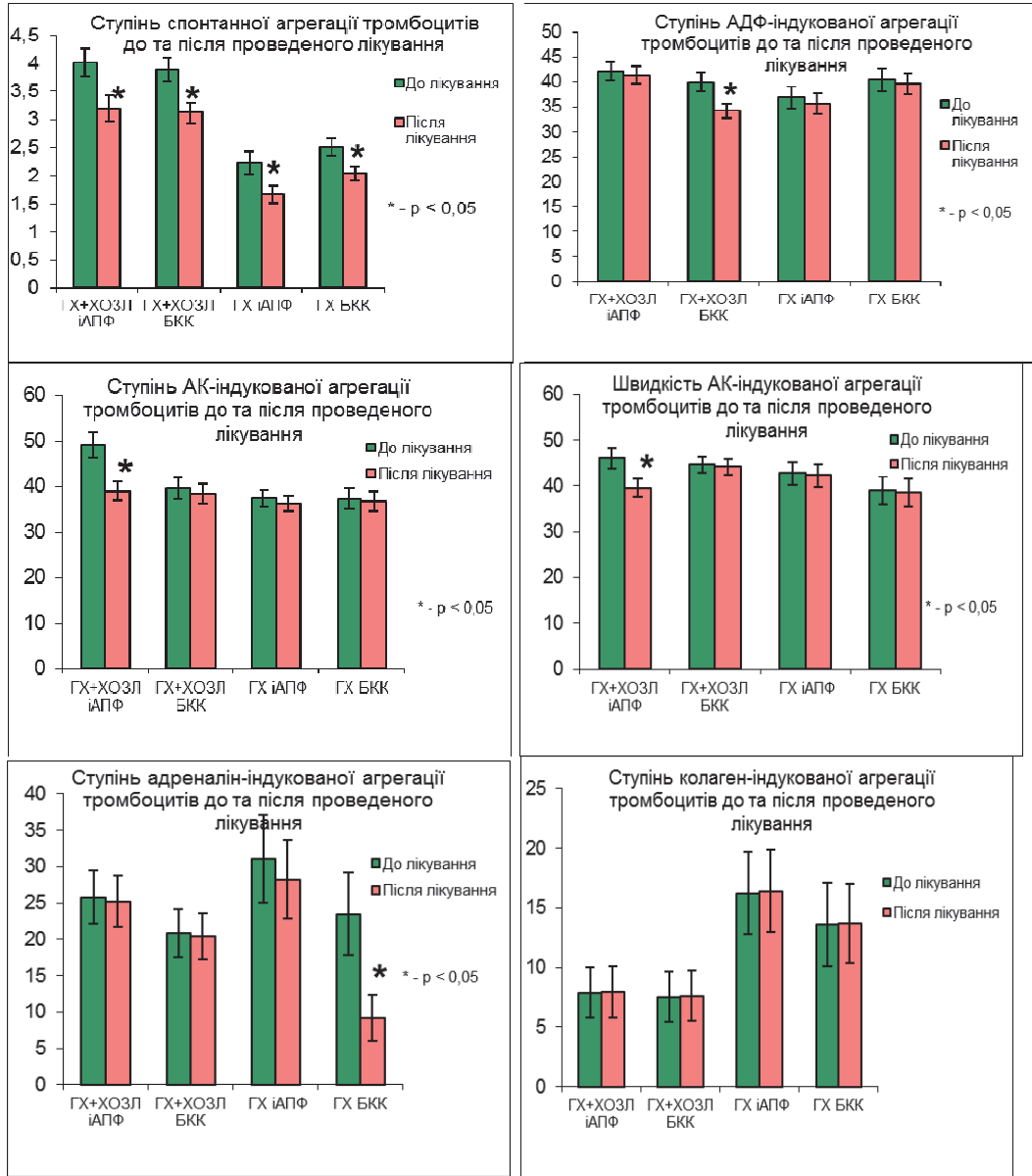


Рис. 2 Динаміка показників тромбоцитарного гемостазу до та після лікування у пацієнтів з ГХ та поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ

Дане покращення функції тромбоцитів можна пояснити плейотропними ефектами як іАПФ, так і БКК. Отже, можна припустити, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ і ХОЗЛ при застосуванні іАПФ та БКК слід очікувати на значний позитивний вплив на функцію тромбоцитів, який буде проявлятися в зниженні спонтанної, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.

Отже, комплекс проведених нами досліджень показав неоднорідність змін з боку різних ланок системи згортання крові. Не існує однозначних даних щодо цієї проблеми і у сучасній літературі. Не зважаючи на великий фактичний матеріал, накопичений з даної проблеми, останнім часом з'являються лише поодинокі відомості про стан та функціонування системи гемостазу у хворих з ГХ в поєднанні з ХОЗЛ, а плейотропні впливи на гемокоагуляцію медикаментозних засобів, які використовуються в лікуванні цих захворювань, потребують подальшого уважного вивчення.

Література:

1. Мойсеєнко В. О. Вегетативний гомеостаз і порушення гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією на тлі ураження нирок / В.О. Мойсеєнко // Практикуючий лікар. - 2014. - № 3. - С. 92-94.
2. 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. - № 1. - С. 82-87.
3. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М. З. Буй и др. // Российский кардиологический журнал. - 2013. - №5. - С. 6-11.
4. Болокадзе Є. О. Особливості діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ на сучасному етапі / Є.О. Болокадзе // Медицина сьогодні і завтра. - 2014. - №1. - С. 59-62.
5. Потяженко М. М. Клінічний перебіг та лікування поєднаної патології: ХОЗЛ і АГ/ М. М. Потяженко, К. Є. Іщейкін, Н. М. Люлька // Актуальні проблеми сучасної медицини.-2012.-Том 12, № 1/2.- С.140-144.
6. 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. .
7. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases / D. D. Sin, S. F. Man. // Circulation. - 2013. - Vol.107. - P. 1514-1519.
8. Крамарева В. Н. Показатели свертывающей системы крови и противотромботические механизмы у больных эссенциальной артериальной гипертензией/ В.Н. Крамарева, Э.В. Луговской // Український медичний часопис. - 2010. - № 3. - С. 104-106.
9. Медведев И. Н. Агрегационные свойства форменных элементов крови и сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией / И. Н. Медведев, И. А. Скорятин // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 4. - С. 18-22.
10. Добровольский А. Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза - скрининговые тесты / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 3. - С. 52-57.
11. Неинвазивные методы оценки агрегационной активности тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и состояния коагуляционного гемостаза / Б. И. Кузник и др. // Клиническая медицина. - 2013. – Т. 91, № 8. - С. 57-60.
12. Познанська К. О. Зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від додаткового кардіоваскулярного ризику / К. О. Познанська, В. В. Сиволап // Патологія. - 2010. – Т. 7, №2. - С. 98-101.
13. Березин А. Е. Взаимосвязь между циркулирующим уровнем васкулярного эндотелиального фактора роста-1 и концентрацией высокочувствительного С-реактивного протеина у пациентов с гипертонической болезнью III стадии/ А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Запорожский медицинский журнал. - 2013. - № 5. - С. 9-14.

14. Березин А. Е. Предсказуемая ценность С-реактивного протеина у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного мозгового ишемического инсульта / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Український кардіологічний журнал. - 2014. - N 2. - С. 36-42.
15. Определение активности протеина С и его роль в клинической лабораторной диагностике / Т. Н. Платонова и др. // Лабораторна діагностика. - 2013. - N 3. - С. 3-8.
16. Стандартизация коагулологического метода определения антитромбина III и его применение в клинической практике / А.Л. Берковский и др.// Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - N 8. - С. 29-30.
17. Диагностическое значение интегральных тестов в оценке системы фибринолиза / О. А. Гусякова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - N 9. - С. 36.
18. Литвинов Р. И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза/ Р.И. Литвинов //Казанский медицинский журнал. - 2013. – Том 94, N5. - С. 711-718.
19. Кечин І. Л. Гуморальна система чинника Хагемана і патогенез гіпертензивної ремодуляції серцево-судинної системи/ І. Л. Кечин, В. А. Візір // Вісник наукових досліджень. - 2009. - N2. - С. 5-8.
20. Кондашевская М. В. Современные представления о роли гепарина в гомеостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности/ М.В. Кондашевская // Вестник Российской Академии медицинских наук. - Медицина, 2010. - N 7. - С. 35-43.
21. Сидорчук Л. П. Хагеман - залежний фібриноліз у хворих на есенціальну гіпертензію. Ефект лікування / Л.П. Сидорчук // Одеський медичний журнал. - 2007. - N3. - С. 58-62.
22. Радченко Л.М. Кореляційні зв'язки рівня загального фібриногену у хворих з гіпертонічною хворобою та ожирінням / Л.М. Радченко, І.В. Шумлянський, Л.А. Ляницька //Український кардіологічний журнал. - 2014. - N Дод. 4. - С. 62.
23. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. // Proc. Am. Thorac. Soc.- 2011. -Vol. 8.- P. 350-355.
24. Самойлова С. О., Пленова О. М. Визначення активності факторів зсідання крові у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з ХОЗЛ за допомогою високоспецифічних тестів з отрутами змій // С.О. Самойлова, О.М. Пленова // ScienceRise: Medical Science. – 2016. - №6. С. 4-9.
25. Треумова С. І. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ХОЗЛ із хронічним легенеvim серцем у поєднанні з гіпертонічною хворобою/ С.І. Треумова // Український пульмонологічний журнал. - 2011. - N1. - С. 46-48.
26. Keeling D. Thrombophilia careening or screaming. // J. Thromb. Haemost. - 2010. - Vol. 8. - P. 1191-1192.
27. Шоріков Є. І. Діагностична цінність деяких показників тромбоцитарного та плазмового гемостазу та ліпідного спектру крові у хворих на гіпертонічну хворобу за наявності атеросклеротичних уражень сонних артерій / Є.І. Шоріков // Галицький лікарський вісник. - 2012. - Том19, N4. - С. 80-83.
28. Samoilova S. Peculiarities of platelet hemostasis changes in COPD - hypertensive disease mixed patients / S. Samoilova // Journal of Education, Health and Sport. – 2016.- №4. P. 39-44.
29. Нетяженко В. З. Гетерогенність гемокоагуляційних порушень в похилому віці у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованому антигіпертензивному лікуванні / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, В.С. Потаскалова // Сімейна медицина. - 2013. - N 3. - С. 135-141.
30. Нетяженко В. З. Рациональне використання тромболітичної і антикоагулянтної терапії при серцево-судинних захворюваннях/ В.З. Нетяженко //Внутрішня медицина. - 2011. - N2. - С. 5-15.
31. Приходько В. Ю. Врачу общей практики об антитромбоцитарной терапии: избранные вопросы/ В.Ю. Приходько //Мистецтво лікування. - 2013. - N 9/10. - С. 19-28.
32. Медведев И. Н. Агрегационные свойства форменных элементов крови и

сосудистый контроль над ними у больных артериальной гипертензией с дислипидемией / И.Н. Медведев, И.А. Скорятин // Российский кардиологический журнал. - 2015. - N 4. - С. 18-22.

33. 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".

34. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Терапевт, арх. — 2008. - № 8. - С. 45-51.

35. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis / Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. // Lancet. — 2005. - № 366. — P. 2026–2033.

36. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system / Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. // J Hypertens. — 2007. - № 25. — P. 951–958.

37. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients / Staessen IA, Richart T, Wang Z, et al. // Hypertension. - 2010. - № 55. — P. 819–831.

References:

1. Moiseenko V.O. Vegetative homeostasis and violation of hemodynamics in patients with hypertension associated with kidney damage / V.O. Moiseenko // Practitioner. - 2014. — No. 3. - P. 92-94 (Ukr.).

2. Sirik V.O. Changes in functional activity of platelets and hemostasis system in patients with varying degrees of hypertension / V.O. Sirik // Medicine today and tomorrow. - 2010. — No.1. - P. 82-87 (Ukr.).

3. Interconnection of heart rhythm variability and hemostasis system indicators in patients with ischemic heart disease, complicated with chronic cardiac insufficiency / M.Z. Bui et al. // Russian Journal of Cardiology. - 2013. — No.5. - P. 6-11 (Rus.).

4. Bolokadze E.O. Features of COPD diagnosis and prognosis today. / E.O. Bolokadze // Medicine today and tomorrow. - 2014. — No.1. - P. 59 – 62 (Ukr.).

5. Potyazhenko M.M. The clinical course and treatment of comorbidity; COPD and hypertension / M.M. Potyazhenko, K.E. Ischeykin, N.M. Liulka // Actual problems of modern medicine, 2012, Volume 12, No. 1 / 2. - P. 140-144 (Ukr.).

6. 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. 863-864. .

7. Sin D.D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases / D.D. Sin, S.F. Man. // Circulation. - 2013. - Vol.107. - P. 1514-1519.

8. Kramareva V.N. Indicators of blood coagulation and antithrombotic mechanisms in patients with essential hypertension / V.N. Kramareva, E.V. Lugovskoy // Ukrainian medical bulletin. - 2010. — No. 3. - P. 104-106. (Rus.).

9. Medvedev I.N. Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with hypertension complicated with dyslipidemia / I.N. Medvedev, I.A. Skoryatina // Russian Journal of Cardiology. - 2015. — No. 4. - P. 18-22 (Rus.).

10. Dobrovolsky A.B. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders - screening tests / A.B. Dobrovolsky, E.V. Titaeva // Russian Journal of Cardiology. - 2015. — No. 3. - P. 52-57 (Rus.).

11. Non-invasive assessment of platelet aggregation activity, white blood cells, red blood cells and the state of coagulation hemostasis / B.I. Kuznik et al. // Clinical medicine. - 2013 — Vol. 91, No. 8. - P. 57 – 60 (Rus.).

12. Poznanska K.O. Changes in indicators of adrenaline-induced platelet aggregation in patients with hypertension depending on additional cardiovascular risk / K.O. Poznanska, V. V. Sivolap // Pathology. - 2010. — Vol. 7, No. 2. - P. 98-101 (Ukr.).

13. Berezin A.E. The relationship between circulating levels of vascular endothelial growth factor-1 and the concentration of high-sensitivity C-reactive protein in patients with essential hypertension (stage III) / A. E. Berezin, O.A. Lisovaya // Zaporozhye medical journal. - 2013. —

No. 5. - P. 9-14 (Rus.).

14. Berezin A.E. Predictive value of C-reactive protein in patients with hypertension after the cerebral ischemic stroke / A.E. Berezin, O.A. Lisovaya // Ukrainian cardiological journal. - 2014. - No. 2. - P. 36-42 (Rus.).

15. Determination of protein C activity and its role in the clinical laboratory diagnostics / T.N. Platonov et al. // Laboratory diagnostics. - 2013. - No. 3. - P. 3-8 (Rus.).

16. Standardization of coagulation method for determining antithrombin III and its application in clinical practice / A.L. Berkovskii et al // Clinical Laboratory Diagnostics. - 2006. - No. 8. - P. 29-30 (Rus.).

17. The diagnostic value of integrated tests in the fibrinolysis system assessment / O.A. Gusiakov et al. // Clinical Laboratory Diagnostics. - 2011. - No. 9. - P. 36 (Rus.).

18. Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis / R.I. Litvinov // Kazan Medical Journal. - 2013 - Vol. 94, No5. - P. 711-718(Rus.).

19. Kechyn I.L. Humoral system of Hageman factor and pathogenesis of hypertensive remodulation of cardiovascular system / I.L. Kechyn, V.A. Vizir // Bulletin of scientific research. - 2009. - No.2. - P. 5 - 8 (Ukr.).

20. Kondashevskaya, M.V. Modern ideas regarding the role of heparin in homeostasis and regulation of enzymatic and hormonal activity / M.V. Kondashevskaya // Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. - Medicine, 2010. - No. 7. - P. 35-43 (Rus.).

21. Sydorchuk LP Hagemann-dependent fibrinolysis in patients with essential hypertension. The effect of treatment / L.P. Sydorchuk // Odessa Medical Journal. - 2007. - No.3. - P. 58-62 (Ukr.).

22. Radchenko L.M. Correlation of total fibrinogen in patients with hypertension and obesity / L.M. Radchenko I.V. Shumlyansky, L.A. Ilynsky // Ukrainian Journal of Cardiology. - 2014. - No. Ext. 4. - P. 62 (Ukr.).

23. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2011. -Vol. 8.- P. 350-355.

24. Samoilova S.O., A.N. Plynova. Determination of coagulation factors in patients with essential hypertension stage II combined with COPD using highly specific tests with snake poisons // S.O. Samoilov, A.N. Plynova // ScienceRise: Medical Science. - 2016. - No. 6. - P. 4-9 (Ukr.).

25. S.I. Treumova Endothelial dysfunction in patients with COPD and chronic pulmonary heart combined with hypertension / S.I. Treumova // Ukrainian Pulmonological journal. - 2011. - No. 1. - P. 46-48 (Ukr.).

26. Keeling D. Trombophilia careening or screaming. // J. Thromb. Haemost. - 2010. - Vol. 8. - P. 1191-1192.

27. Shorikov, E.I. Diagnostic value of some indicators of platelet and plasma hemostasis and blood lipid spectrum in patients with hypertension in the presence of atherosclerotic carotid lesions / E.I. Shorikov // Halytskyi medicinal bulletin. - 2012 - Vol. 19, No. 4. - P. 80-83 (Ukr.).

28. Samoilova S. Peculiarities of platelet hemostasis changes in COPD - hypertensive disease mixed patients / S. Samoilova // Journal of Education, Health and Sport. - 2016.- No. 4. - P. 39-44 (Ukr.).

29. Netyazhenko V.Z. Heterogeneity of hemocoagulation disorders in old age in patients with hypertension combined with antihypertensive treatment / V.Z. Netyazhenko, T.Y. Malczewski, V.S. Potaskalova // Family Medicine. - 2013. - No. 3. - P. 135-141 (Ukr.).

30. Netyazhenko V.Z. Rational use of thrombolytic and anticoagulation therapy in the case of cardiovascular diseases / V.Z. Netyazhenko // Internal Medicine. - 2011. - No. 2. - P. 5-15 (Ukr.).

31. Prikhodko VY General practitioners on antiplatelet therapy: selected issues / V.Y. Prikhodko // The art of treatment. - 2013. - No. 9/10. - P. 19 - 28(Rus.).

32. Medvedev I. N. Aggregation properties of blood cells and vascular control over them in patients with hypertension complicated with dyslipidemia / I.N. Medvedev, I.A. Skoryatina // Russian Journal of Cardiology. - 2015. - No. 4. - P. 18-22 (Rus.).

33. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 16.04.2014 No. 270 "On Amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine" No. 555 dated 27 June 2013 "On approval and introduction of medical and technological documents for medical care standardization in the case of chronic obstructive pulmonary disease" (Ukr.)

34. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities / A.G.

Chuchalin // Therapist. - 2008. – No. 8. - P. 45-51 (Rus.).

35. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis / Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. // Lancet. – 2005. - № 366. – P. 2026–2033.

36. Blood pressure: dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system / Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. // J Hyperten. – 2007. - № 25. – P. 951–958.

37. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients / Staessen IA, Richart T, Wang Z, et al. // Hypertension. - 2010. - № 55. – P. 819–831.

Работа поступила в редакцию 06.06.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования