

tiation of apoptosis. Cardiotrophin-1 (CT-1) is considered one of key clinical markers of cardiomyocyte hypertrophy, and annexin V is a specific marker of apoptosis. The purpose of the study was to compare the effect produced by two antihypertensive combinations (perindopril + amlodipine and losartan + amlodipine) on the plasma concentration of CT-1 and annexin V in men with arterial hypertension (AH). The study included 138 males with uncomplicated AH, who were divided into two groups according to the treatment strategy. Blood pressure dynamics, structural and functional state of the heart, CT-1 and annexin V was investigated in 6 months of therapy completed. At the end of the observation period a decrease in average numbers systolic and diastolic blood pressure in both clinical groups was recorded. The concentration of CT-1 was not significantly changed under the influence of both the combinations. The level of annexin V in patients of the group receiving perindopril and amlodipine did not differ significantly from the values at the beginning of the study. Statistically significant reduction of annexin V was observed in patients receiving the combination of losartan and amlodipine. Comparative analysis of these groups after treatment determined significantly lower concentrations of CT-1 and annexin V in patients receiving the combination of losartan and amlodipine. The six-month combination therapy with perindopril amlodipine, losartan and amlodipine did not affect the plasma concentration of f cardiomyocytes CT-1 in men with uncomplicated hypertension. Using a combination of amlodipine and losartan is associated with a decrease in the intensity of apoptosis of cardiomyocytes, which is manifested in the significant decrease of the circulating plasma annexin V.

УДК: 616.133-004.6:616.1514/.5:616-008.9

*Кополовець І., Торма Н., Сіготські В., Кополовець Г., Франковічова М.*

## **ПОРУШЕННЯ РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АСИМПТОМАТИЧНИМ ТА СИМПТОМАТИЧНИМ СТЕНОЗОМ СОННИХ АРТЕРІЙ.**

Клініка судинної хірургії, VUSCH, університет П.Й. Шафарика, медичний факультет, м. Кошіце, Словацька республіка

Судинний центр «ІМЕА СС», м. Кошіце, Словацька республіка

Ужгородський національний університет

*В умовах патологічного процесу, при атеросклеротичному стенозі порушення мікроциркуляції, перш за все, пов'язано із патологією судинної стінки та зміною швидкості кровотоку. Метою дослідження було вивчити реологічні особливості крові у пацієнтів із асимптоматичним та симптоматичним стенозом сонних артерій. Проведено аналіз реологічних властивостей крові у 80 пацієнтів із атеросклеротичним ураженням сонних артерій. Згідно аналізу результатів реологічних властивостей крові виявлено тенденцію підвищення показників агрегаційної активності тромбоцитів, рівня фібриногену та зниження антитромбіну III у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА. Висновки. У 81,2% пацієнтів із атеросклеротичним ураженням сонних артерій виявлено зміни, які свідчать про підвищення в'язкості крові, що призводить до зміщення гомеостазу в сторону гіперкоагуляції. Порушення в'язкості крові та зміщення гомеостазу в сторону гіперкоагуляції є одним із можливих патогенетичних механізмів у розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки.*

Ключові слова: атеросклероз, гіперкоагуляція, гомеостаз, реологічні властивості крові.

*Представлена робота виконується у відповідності до плану програми науково-дослідних робіт кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету з держбюджетної тематики (номер державної реєстрації № 01084001892): „Діагностика, лікування та профілактика тромбозів та тромбоемболій”.*

### **Вступ**

Все частіше зустрічаються публікації про порушення мікроциркуляції при стенозних ураженнях магістральних артерій [1, 3, 4]. В умовах патологічного процесу, при атеросклеротичному стенозі, порушення мікроциркуляції, перш за все, пов'язано із внутрішньосудинними змінами, патологією судинної стінки та зміною швидкості кровотоку [2, 5]. Важливе значення, в процесі тканинного забезпечення кисню, відіграють й реологічні властивості крові. Описано багато факторів, які призводять до зміни реології крові, однак найчастіше виділяють підвищення показників гематокриту, фібриногену, спонтанної агрегації еритроцитів [3, 6]. У літературних джерелах останніх років автори відмічають, що порушення судинно-

тромбоцитарного гомеостазу є одним із основних патогенетичних механізмів у виникненні ішемічних інсультів [5]. Так званий «синдром підвищеної в'язкості крові» може бути одним із пускових механізмів у патогенезі ішемії головного мозку, а саме, призводить до розладу в системі мікроциркуляції, сповільненню протікання крові та транспортування кисню і сприяє розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та виникненню тромбозів [4, 7]. Однак великих рандомізованих досліджень, які б підтвердили або заперечили вплив реологічних властивостей крові на розвиток та прогресування ішемічних уражень головного мозку, не проводилось. Тому є актуальним питанням вивчення реологічних порушень крові у пацієнтів із асимптоматичним та симптоматичним стенозом сонних артерій.

### Мета дослідження

Вивчити реологічні особливості крові у пацієнтів із асимптоматичним та симптоматичним стенозом сонних артерій та порівняти із показниками крові у здорових осіб.

### Матеріали та методи

У клінічне дослідження включено 85 пацієнтів із атеросклеротичним стенозом внутрішньої сонних артерій (ВСА) та 20 осіб, які склали конт-

рольну групу. Вік хворих: від 55 р. до 65 р. Середній вік пацієнтів – 62 ± 4 роки. Серед них: чоловіки 63,5% (54 особи), жінки 36,5% (31 особа).

Критерієм включення був атеросклеротичний стеноз ВСА 60% і більше, верифікований за допомогою ультразвукової діагностики.

Рівень стенозу сонних артерій оцінювали за критеріями «Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis» (табл. 1).

Таблиця 1  
Визначення рівня стенозу сонних артерій

| Рівень стенозу (%) | Основні критерії                                  |                            | Додаткові критерії                  |   |
|--------------------|---|----------------------------|-------------------------------------|---|
|                    | (PSV) максимальна систолічна швидкість ВСА (см/с) | Зменшення діаметру ВСА (%) | ВСА/ЗСА (співвідношення швидкостей) | ВСА (швидкість у кінці діастолі) (см/с) |
| -                  | < 125   | ні                         | < 2                                 | < 40                                    |
| < 50               | < 125   | < 50                       | < 2,0                               | < 40                                    |
| 50-69              | 125-230   | ≥ 50                       | 2,0-4,0                             | 40-100                                  |
| ≥ 70               | > 230   | ≥ 50                       | > 4,0                               | > 100                                   |
| майже оклюзія      | Висока, низька, або не вимірюється                | наявний                    | мінлива                             | мінлива                                 |
| повна оклюзія      | не вимірюється                                    | -                          | -                                   | -                                       |

Супутня патологія виявлена у 79 хворих (92,9%). Із серцево-судинних захворювань найчастіше спостерігали: артеріальну гіпертензію у 64 (75,3%) хворих, ішемічну хворобу серця виявлено в 11 (12,9 %) пацієнтів, оклюзійні ураження артерій нижніх кінцівок — у 9 (10,6%). Серед інших супутніх захворювань патологію ШКТ діагностовано у 5 (5,9%) хворих, цукровий діабет у 7 (8,2%).

Критеріями виключення були пацієнти із онкологічними захворюваннями, тромбофільними станами та іншими гематологічними захворюваннями, перенесеним тромбофлебітом, захворюванням печінки, нирок, та хворі, які приймали антитромботичну терапію до моменту госпіталізації.

Сформовано 3 клінічні групи:

I група – 39 пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА (перенесений інсульт або ТІА протягом останніх 20 днів).

II група – 46 пацієнтів із асимптоматичним стенозом.

III – контрольна група, 20 осіб.

У контрольну групу включено 20 осіб, які відповідали по віку та статті з досліджуваною групою, та не мали, на момент обстеження, проявів серцево-судинних захворювань.

Для вивчення порушень реологічних властивостей крові вивчали наступні показники: рівень гематокриту, фібриногену, тромбоцитів, агрегацію еритроцитів; показники антитромбіну III, D-дімеру, фактор Віллебранда, лейкоцитоз. Всі загально-клінічні, біохімічні та гемокоагуляційні обстеження проводили в клінічно-біохімічній лабораторії серцево-судинного центру «VUSCH» (Východoslovenský ústav srdcových a sievnych chorôb), Кошіце, Словачька республіка.

Статистична обробка виконувалась в програмі «Microsoft Excel». Достовірність одержаних

результатів оцінювали за t-критерієм Student.

Статистично достовірними вважались результати із ступенем достовірності не менше  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні реологічних властивостей крові в досліджуваних групах відмічалась тенденція до підвищення показників рівня гематокриту та посилення агрегаційної активності еритроцитів у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА. Окрім того, у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА було виявлено достовірне підвищення концентрації фібриногену  $4,6 \pm 0,9$  г/л у порівнянні із пацієнтами з асимптоматичним стенозом ВСА –  $4,2 \pm 0,7$  г/л ( $p=0,01$ ) та контрольною групою  $3,8 \pm 0,4$  г/л ( $p<0,001$ ), що може бути як проявом продовження активного тромбоутворення так і гострофазної запальної реакції судинної стінки. Рівень D-дімеру у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА був також достовірно вищий (середнє значення  $1,7 \pm 0,4$  мкг/л) у порівнянні з II групою та групою контролю.

Зниження активності антитромбіну до 40-60% вважалось ознакою гіперкоагуляції. У обстежуваних пацієнтів, із атеросклеротичним ураженням сонних артерій, рівень активності антитромбіну III нижче 50% спостерігався у 7 хворих (8,7%).

При аналізі лейкоцитарної формули, достовірної різниці у групах не виявлено, однак відмічалась лейкоцитоз та зсув формули вліво у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА. Це можна пояснити загальною запальною реакцією організму, яка виникає на фоні перенесеного ішемічного інсульту.

У таблиці 2 вказані показники крові, у яких спостерігалась відмінність, при порівнянні I та II групи пацієнтів.

Зміни показників реологічних властивостей крові у пацієнтів із атеросклеротичним стенозом ВСА

| Показник                         | I група   | II група  | Контрольна група |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------------|
| Лейкоцити (г/л)                  | 9,2±1,8   | 7,3±1,4   | 5,9±0,8          |
| Тромбоцити (x10 <sup>9</sup> /л) | 187±54,2  | 195,8±42  | 243±36           |
| Фібриноген, г/л                  | 4,6±0,9   | 4,2±0,7   | 3,8±0,4          |
| Гематокрит, %                    | 46,3±2,8  | 41,2±3,5  | 34,6±2,8         |
| Антитромбін III, %               | 62±24,5   | 86±23,2   | 98±12,3          |
| Фактор Віллебранда, %            | 132±58,4  | 117±64,2  | 94,2±6,5         |
| D-дімер, мкг/л                   | 0,5 – 3,2 | менше 0,5 | менше 0,5        |

За даними літератури відомо, що прогресуючий атеросклероз в системі ВСА характеризується стійкими протромбогенними змінами зі сторони крові – підвищенням агрегації тромбоцитів, рівня гематокриту, фібриногену, в'язкості крові, фактора Віллебранда а також зниженням фібринолітичної активності крові і вмісту анти-тромбіна III. [2, 4]. В артеріях із атеросклеротичним ураженням найбільший вплив на агрегаційні процеси тромбоцитів відіграє зв'язок фактора Віллебранда з глікопротеїновим рецептором тромбоцитів IIb/IIIa [4]. В зв'язку з цим підвищення вмісту фактора Віллебранда в плазмі крові, у пацієнтів із симптоматичним стенозом ВСА, поряд із підвищенням рівня фібриногену можна розглядати як основний предиктор гіперкоагуляції.

Активация прозапальних механізмів і системи коагуляції призводить до посилення процесів тромбоутворення [2, 6]. Дестабілізація атеросклеротичної бляшки супроводжується утворенням у великій кількості біологічно активних речовин, які володіють протромбогенними та прозапальними діями. Моноцити, макрофаги, активовані Т-лімфоцити, нейтрофіли, продукують прокоагуляційні речовини, які призводять до запуску механізму коагуляції [3, 7].

Отже, згідно аналізу результатів реологічних властивостей крові у 69 (81,2%) пацієнтів із атеросклеротичним ураженням сонних артерій виявлено зміни, які свідчать про підвищення в'язкості крові, що призводить до зміщення гомеостазу в сторону гіперкоагуляції. Стан гіперкоагуляції негативно впливає на протікання атеросклерозу, а саме, в першу чергу, на атеросклеротичну бляшку в зоні максимального стенозу. При атеросклеротичному ураженні порушення гомеостазу призводить до зниження атромбогенності ендотелію, підвищенню адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів, підвищенню активності фактору згортання крові та зниженню активності антикоагулянтів, пригніченню фібринолітичних властивостей, що сприяє розвитку атеротромбозу [4, 7]. Багаточисленні дослідження показали, що атеротромботична реалізація церебральних судинних процесів супроводжується нестабільністю атеросклеротичної бляшки з високою інфільтрацією запальними клітинами [5, 8].

### Висновки

1. У 81,2% пацієнтів із атеросклеротичним ураженням сонних артерій виявлено зміни, які

свідчать про підвищення в'язкості крові, що призводить до зміщення гомеостазу в сторону гіперкоагуляції.

2. Порушення в'язкості крові та зміщення гомеостазу в сторону гіперкоагуляції

є одним із можливих патогенетичних механізмів у розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

### Література

1. Костырева М.В. Сравнительное изучение систем гемостаза, фибринолиза и липидного спектра у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатией / М.В. Костырева [и др.] // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2010. — № 2. — С. 61-68.
2. Савельева И.Е. Динамика показателей гемореологии, гемостаза эндотелиальных функций у больных с патогенетически гетерогенным острым инсультом / И.Е. Савельева, В.Г. Ионова // Вестн. Ивановской медицинской академии. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 61-62.
3. Русин В.В. Порушення гомеостазу та вплив операційної травми на перебіг атеросклерозу й утворення неоплітми у хворих на хронічну ішемію нижніх кінцівок / В.В. Русин // Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». — 2014. — Вип. 2 (50). — С. 106-111.
4. Танашян М.М. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / М.М. Танашян, О.В. Лагода Т.С. Гулевская [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2013. — № 4. — С. 4-9.
5. Щепанкевич Л.А. Ишемический инсульт: оценка параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в остром периоде заболевания / Л.А. Щепанкевич [и др.] // Кардиолог. — 2011. — № 2-3. — С. 15-19.
6. Lip G.Y. Sequential alterations in haemorrhology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke / G.Y. Lip [et al.] // The West Birmingham Stroke Project. Blood Coagul Fibrinolysis. — 2010. — Vol. 13 (4). — P. 339-347.
7. Forconi S. The evolution of the meaning of blood hyperviscosity in cardiovascular physiopathology. Should we reinterpret Poiseuille? / S. Forconi, T. Gori // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2009. — Vol. 42. — P. 1-6.
8. Sigle J.P. Hyperviscosity syndrome / J.P. Sigle, A. Buser // Blood. — 2011. — Vol. 117 (3), N 5. — P. 1446-1448.
9. Kwaan H.C. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review / H.C. Kwaan // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2010. — Vol. 44 (3). — P. 167-76.

### References

1. Kostareva M.V. Sravnitel'noye izucheniye sistem gemostaza, fibrinoliza i lipidnogo spektra u bol'nykh ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya i distsirkulyatornoy entsefalopatiyey / M.V. Kostyeva [i dr.] // Tromboz, gemostaz, reologiya. — 2010. — № 2. — S. 61-68.
2. Savelyeva I.Ye. Dinamika pokazateley gemoreologii, gemostazai endotelial'nykh funktsiy u bol'nykh s patogeneticheski geterogennym ostrym insultom / I.Ye. Savelyeva, V.G. Ionova // Vestn. Ivanovskoy meditsinskoy akademii. — 2012. — T. 17, № 3. — S. 61-62.
3. Rusyn V.V. Porusheniya homeostazu ta vplyv operatsiynoyi travmy na perebih aterosklerozy u utvorenniya neointymy u khvorykh na khronichnu ishemiyu nyzhnikh kintsivok / V.V. Rusyn // Naukovyy visnyk Uzhhorod's'koho universytetu seriya «Medytsyna». — 2014. — Vyp. 2 (50). — S. 106-111.
4. Tanashyan M.M. Progressiruyushchiy tserebral'nyy ateroskleroz: klinicheskiye, biokhimicheskiye i morfologicheskiye aspekty / M.M. Tanashyan, O.V. Lagoda T.S. Gulevskaya [i dr.] // Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. — 2013. — № 4. — S. 4-9.
5. Shchepankevich L.A. Ishemicheskyy insult: otsenka parametrov sosudisto-trombotsitarnogo звена gemostaza v ostrom periode zabolevaniya / L.A. Shchepankevich [i dr.] // Kardiolog. — 2011. — № 2-3. — S. 15-19.

6. Lip G.Y. Sequential alterations in haemorheology, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke / G.Y. Lip [et al.] // The West Birmingham Stroke Project. Blood Coagul Fibrinolysis. — 2010. — Vol. 13 (4). — P. 339–347.
7. Forconi S. The evolution of the meaning of blood hyperviscosity in cardiovascular physiopathology: Should we reinterpret Poiseuille? / S. Forconi, T. Gori // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2009. — Vol. 42. — P. 1–6.
8. Sigle J.P. Hyperviscosity syndrome / J.P. Sigle, A. Buser // Blood. — 2011. — Vol. 117 (3), N 5. — P. 1446–1448.
9. Kwaan H.C. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review / H.C. Kwaan // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2010. — Vol. 44 (3). — P. 167–76.

### Реферат

#### НАРУШЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМАТИЧЕСКИМ И СИМПТОМАТИЧЕСКИМ СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Кополовец И., Торма Н., Сиготски В., Кополовец Г., Франковичова М.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперкоагуляция, гомеостаз, реологические свойства крови.

В условиях патологического процесса, при атеросклеротическом стенозе, нарушение микроциркуляции, прежде всего, связано с патологией сосудистой стенки и изменением скорости кровотока. Целью исследования было изучить реологические особенности крови у пациентов с асимптоматическим и симптоматическим стенозом сонных артерий. Проведен анализ реологических свойств крови у 80 пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Согласно анализу результатов реологических свойств крови выявлена тенденция повышения показателей агрегационной активности тромбоцитов, уровня фибриногена и снижение антитромбина III, у пациентов с симптоматическим стенозом ВСА. Заключение. У 81,2% пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий выявлены изменения, свидетельствующие о повышении вязкости крови, что приводит к смещению гомеостаза в сторону гиперкоагуляции. Нарушение вязкости крови и смещение гомеостаза в сторону гиперкоагуляции является одним из возможных патогенетических механизмов в развитии дестабилизации атеросклеротической бляшки.

### Summary

#### DISTURBANCES OF BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC AND SYMPTOMATIC CAROTID ARTERY STENOSIS

Kopolovets I. Torma N. Sigotski V. Kopolovets G., Frankovichova M.

Key words: atherosclerosis, hypercoagulation, homeostasis, blood rheological properties

In the progression of pathological process associated with atherosclerotic stenosis impaired microcirculation is primarily due to the pathology of the vascular wall and the change in blood flow.

The aim of the study was to investigate the rheological blood characteristics in patients with symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. The analysis of the blood rheological properties was carried out in 80 patients with atherosclerotic lesions of the carotid arteries. According to the analysis of the results of the blood rheological properties there is a tendency showing an increase of platelet aggregation, fibrinogen, and decreased antithrombin III in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. Conclusion. 81.2% of patients with atherosclerotic carotid arteries demonstrated changes indicating the increased blood viscosity that leads to homeostasis shift toward hypercoagulation. Report blood viscosity and the homeostasis shift toward hypercoagulable is one of the possible pathogenetic mechanisms in the development of atherosclerotic plaque destabilization.