

ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОСТАЗУ ПРИ РІЗНИХ ДОБОВИХ ПРОФІЛЯХ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Пасько В.С. <https://orcid.org/0000-0002-4124-3100>

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини», Київ, Україна

victoriapasko@ukr.net

Актуальність. Феномен non-dipper (недостатнє нічне зниження артеріального тиску) має прогностичну значимість для підвищення ризику ускладнень артеріальної гіпертензії – інфаркту міокарда, мозкового інсульту. На сьогодні існують лише поодинокі повідомлення щодо особливостей тромбоцитарного гемостазу у цієї категорії осіб. Тому є актуальним з'ясування особливостей стану показників агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску (АТ).

Ціль – виявити вихідний рівень показників тромбоцитарного і плазмового гемостазу при різних добових профілях артеріального тиску у хворих середнього і похилого віку на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

Матеріали та методи. Обстежувані (n=90) розділені на 3 групи. У 1 групу (n=30) увійшли хворі на ГХ середнього віку (45-59 років), у 2 групу (n=30) – хворі на ГХ похилого віку (60-74 років). У кожній з цих груп хворі розділені ще на дві підгрупи, по 15 осіб в кожній: підгрупи dipper (D) – з адекватним нічним зниженням АТ (на 10-20%) та підгрупи non-dipper (ND) – з недостатнім нічним зниженням АТ (<10%). Контрольну групу (n=30) склали по 15 хворих без ГХ для кожної з обстежених груп.

Визначали стан спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індуктора агрегації застосований аденозиндифосфат (1×10^{-5} ммоль/л) та адреналін (1 мкг/мл), на оптичному агрегометрі SOLAR AP-2110. Обчислювали наступні параметри агрегатограм: ступінь спонтанної та індукованої агрегації (%); час максимальної агрегації (ЧМА, хв.); швидкість агрегації (ША, %/хв.). Стан плазмового гемостазу визначали на гемокоагулометрі Amelung KC 1A. Для оцінки стану плазмового гемостазу визначали показники: фібриноген (ФГ, г/л), антитромбін III (АТ-III, %), фібринолітична активність плазми (ФАП, хв.).

Результати. У хворих на ГХ середнього віку встановили збільшення індукованої агрегаційної активності тромбоцитів. У підгрупі D показник СА був в 1,9 разів, а у підгрупі ND – у 2,3 рази більший за нормативні показники; показник ША зростав на 105,5% та 112%, відповідно. У підгрупі ND, порівняно з підгрупою D, СА був більше на 21%, а ША – на 3,2%.

У хворих на ГХ похилого віку показник СА спонтанної агрегації у 1,7 рази більше в підгрупі ND, порівняно з підгрупою D ($4,2 \pm 1,6\%$ проти $2,5 \pm 0,2\%$). В підгрупі ND показник СА на 68% вище, ніж у контролі. Показники індукованої агрегації тромбоцитів також були більше в підгрупі ND, порівняно з підгрупою D: СА при індукції АДФ – $74,7 \pm 25,1\%$ проти $51,4 \pm 22,2\%$; ЧМА при індукції адреналіном – $8,2 \pm 2,6$ хв. проти $5,7 \pm 2,5$ хв., відповідно. Також при адреналін-індукованій агрегації відбувалося значуще зменшення ЧМА на 30,5% у підгрупі D, порівняно з контролем.

У хворих на ГХ середнього віку в підгрупі D уповільнена на 36,1% активність фібринолізу порівняно з контрольною групою: ФАП складала $215,0 \pm 49,7$ хв., у той час як у контрольній групі $158,0 \pm 5,7$ хв.

Висновки. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з віком змінюється тромбоцитарний гемостаз у бік підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Більш виразні зміни виявлені у хворих із недостатнім зниженням артеріального тиску в нічний час. У хворих старшої вікової групи найбільш суттєві зміни визначаються при адреналін-індукованій агрегації у порівнянні з хворими середнього віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, тромбоцитарний гемостаз, плазмовий гемостаз, добовий профіль артеріального тиску.

Актуальність. Не тільки при відсутності контролю над артеріальною гіпертензією (АГ) і недосягненні цільових рівнів артеріального тиску (АТ), а і за різних добових профілях артеріального тиску існує висока ймовірність тромботичних ускладнень. Виділяють два варіанти добових профілів артеріального тиску: dipper (нормальний добовий ритм АТ, зі зменшенням АТ вночі на 10-20%) та non-dipper (порушення добового ритму АТ, з недостатнім нічним зниженням АТ всього на 10% і менше) [1, 2, 3]. Феномен недостатнього нічного зниження АТ має прогностичну значимість для підвищення ризику ускладнень АГ – інфаркту міокарда, мозкового інсульту. Тому важливо

з'ясувати особливості стану показників агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму АТ. На сьогодні існують лише поодинокі повідомлення щодо особливостей тромбоцитарного гемостазу у цієї категорії осіб [4, 5].

Ціль – виявити вихідний рівень показників тромбоцитарного і плазмового гемостазу при різних добових профілях АТ у хворих середнього та похилого віку на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчали показники гемостазу у 90 осіб, які звернулися до Науково-практичного центру

профілактичної та клінічної медицини у 2014-2015 роках.

Обстежувані були розділені на 3 групи. У 1 групі (n=30) увійшли хворі на ГХ середнього віку (45-59 років), у 2 групу (n=30) – хворі на ГХ похилого віку (60-74 років). У кожній з цих груп хворі розділені ще на дві підгрупи, по 15 осіб в кожній: підгрупи *dipper* (D) – з адекватним нічним зниженням АТ (10-20% за величиною середньодинамічного АТ) та підгрупи *non-dipper* (ND) – з недостатнім нічним зниженням АТ (<10%).

Контрольну групу (n=30) склали по 15 хворих для кожної з обстежених груп, співставимих з основними за віком та статтю. До контрольної групи були залучені хворі без АГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні, з діагнозами хронічного гастриту, дуоденіту, холециститу, атеросклеротичного кардіосклерозу зі стенокардією напруги, функціональний клас (ФК) не вище I, без порушень серцевого ритму і недостатності кровообігу не вище II А стадії за Стражеском М.Д. та Василенком В.Х.

Діагноз та стадію ГХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензій (2018). Для участі в дослідженні не залучали хворих із значними порушеннями серцевого ритму, стабільною стенокардією напруги понад I ФК, недостатністю кровообігу понад II А стадії за Стражеском М.Д. та Василенком В.Х. Не

включались також хворі із симптоматичними АГ, а також пацієнти з ожирінням понад 2 ступеня.

Визначали стан спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. В якості індуктора агрегації був застосований аденозиндифосфат (АДФ) у кінцевій концентрації 1×10^{-5} ммоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкг/мл, на оптичному агрегометрі SOLAR AP-2110. Обчислювали наступні параметри агрегограм: ступінь спонтанної та індукованої агрегації (%); час максимальної агрегації (ЧМА, хв.); швидкість агрегації (ША, %/хв.). Стан плазмового гемостазу визначали на гемокоагулометрі Amelung KC 1A. Для оцінки стану плазмового гемостазу визначали показники: фібриноген (ФГ, г/л), антитромбін III (АТ-III, %), фібринолітична активність плазми (ФАП, хв.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати індукованої агрегації тромбоцитів хворих на ГХ середнього віку встановили значуще збільшення агрегаційної активності, як у підгрупі D, так і підгрупі ND, за рахунок показника ступеня агрегації (СА) на 91,7% та 132%, відповідно (табл. 1). У підгрупі D показник СА, визначений з АДФ, був в 1,9 разів, а у підгрупі ND – у 2,3 рази більший за нормативні показники. Так, у підгрупі D показник СА, індукований АДФ, склав $53,3 \pm 20,3\%$; у підгрупі ND відмічалось

Таблиця 1

Показники індукованої агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених середнього віку (M±σ)

Показник	Індуктор	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	АДФ	53,3±20,3	64,5±33,5	27,8±1,9	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
	Адреналін	31,1±16,5	41,1±14,7	35,2±2,6	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ЧМА (хв.)	АДФ	3,3±1,7	3,9±1,6	4,7±1,0	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
	Адреналін	4,2±2,3	5,8±3,4	4,9±0,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ША (%/хв.)	АДФ	56,3±14,8	58,1±30,8	27,4±10,7	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,01
	Адреналін	16,1±6,9	-	15,4±1,3	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примітки до таблиць 1-4: p₁ – статистична значущість різниці між хворими підгруп D та ND, p₂ – статистична значущість різниці між обстеженими підгрупами D та контролем, p₃ – статистична значущість різниці між обстеженими підгрупами ND та контролем.

більш істотне підвищення цього показника до $64,5 \pm 33,5\%$ проти $27,8 \pm 1,9\%$ контролю ($p < 0,05$), що було на 21% більше. У двох підгрупах визначалось значуще прискорення агрегаційного процесу за показниками ША на 105,5% та 112%, відповідно.

Виявлені односпрямовані зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ середнього віку: збільшення СА при АДФ-індукованій агрегації у підгрупі ND на 21% ($p < 0,05$) порівняно з підгрупою D; прискорення ША на 3,2% ($p < 0,05$).

Показники спонтанної агрегації хворих на ГХ похилого віку визначали також залежно від добового ритму АТ.

При порівнянні показників тромбоцитарного гемостазу (табл. 2) у пацієнтів обох груп, встановлено значно вищий рівень (у 1,7 рази) показника

СА спонтанної агрегації в осіб підгрупи ND порівняно з підгрупою D ($4,2 \pm 1,6\%$ проти $2,5 \pm 0,2\%$; $p < 0,05$). У хворих підгрупи ND виявлено помірне підвищення показника СА на 68%.

Вивчаючи показники індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ похилого віку в залежності від добового профілю АТ (табл. 3), нами встановлено значуще збільшення АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів підгрупи ND ($74,7 \pm 25,1\%$ проти $51,4 \pm 22,2\%$; $p < 0,05$) та адреналін-індукованого ЧМА ($8,2 \pm 2,6$ хв. проти $5,7 \pm 2,5$ хв.; $p < 0,05$).

Також при адреналін-індукованій агрегації відбувалося значуще зменшення ЧМА на 30,5% ($p < 0,05$) у підгрупі D.

У більшості хворих обох груп виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу у бік підвищення

Таблиця 2

Показники спонтанної агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених похилого віку ($M \pm \sigma$)

Показник	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	$2,5 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,6$	$2,5 \pm 0,2$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ЧМА (хв.)	$6,7 \pm 3,4$	$6,9 \pm 3,7$	$8,8 \pm 0,8$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ША (%/хв.)	$1,6 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,3$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Таблиця 3

Показники індукованої агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму артеріального тиску у обстежених похилого віку ($M \pm \sigma$)

Показник	Індуктор	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
СА (%)	АДФ	$51,4 \pm 22,2$	$74,7 \pm 25,1$	$35,0 \pm 4,9$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
	Адреналін	$49,1 \pm 16,9$	$56,5 \pm 52,4$	$42,9 \pm 5,6$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ЧМА (хв.)	АДФ	$4,9 \pm 3,1$	$5,4 \pm 2,8$	$6,9 \pm 1,4$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Адреналін	$5,7 \pm 2,5$	$8,2 \pm 2,6$	$8,2 \pm 1,8$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ША (%/хв.)	АДФ	$65,7 \pm 26,2$	$62,2 \pm 20,3$	$49,9 \pm 11,8$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Адреналін	$20,1 \pm 10,0$	$23,4 \pm 19,9$	$18,0 \pm 1,5$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Показники плазмового гемостазу залежно від добового профілю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку та контролю (M±σ)

Показник	Підгрупа D (n=15)	Підгрупа ND (n=15)	Контроль (n=15)	p
ФГ (г/л)	3,1±0,8	2,8±0,9	3,1±0,2	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ФАП (хв.)	215,0±49,7	174,2±13,9	158,0±5,7	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
АТ-III (%)	80,7±7,3	79,6±9,1	93,8±6,9	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

агрегаційних властивостей тромбоцитів. Однак, більш виразні тенденції таких змін були виявлені у хворих із недостатнім зниженням АТ в нічний час. Це проявлялось підвищенням СА тромбоцитів, визначеним з АДФ, на 45,3% (p<0,05) у підгрупі ND порівняно з підгрупою D. ЧМА при стимуляції адреналіном у підгрупі ND збільшувався на 43,9% (p<0,05), що свідчило про активізацію в нічний період у цих хворих тромбоцитарного гемостазу.

Важливо було з'ясувати прояви плазмового гемостазу залежно від добового ритму АТ. Дані представлені у таблиці 4.

Аналіз показників плазмового гемостазу у хворих на ГХ середнього віку в підгрупі D показав значуще уповільнення на 36,1% (p<0,05) активності фібринолізу порівняно з контрольною групою. Так, ФАП складала 215,0±49,7 хв., у той час як у контрольній групі 158,0±5,7 хв.

Отже, у хворих середнього віку підгрупи ND виявлено дисбаланс з боку згортувальної та фібринолітичної активності крові. Це узгоджується з даними літератури щодо особливостей гемостазу у хворих на ГХ із врахуванням профілю добового ритму АТ в бік гіперкоагуляції [4, 5].

Таким чином, при різних профілях АТ відмічено стирання вікових відмінностей за більшістю показників спонтанної агрегації тромбоцитів.

ВИСНОВКИ

У хворих на ГХ II стадії відбувається збільшення тромбоцитарної активності з віком, що найбільш виразно проявляється при стимуляції АДФ у групі non-dipper порівняно з dipper. Крім того, у хворих старшої вікової групи найбільш суттєві зміни визначаються при адреналін-індукованій агрегації у порівнянні з хворими середнього віку.

У більшості хворих обох груп виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу у бік підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Однак,

більш виразні тенденції таких змін були виявлені у хворих із недостатнім зниженням АТ в нічний час.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання досліджень було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Tikhonov PP, Sokolova LA. [Features of the regulatory mechanisms of the autonomic nervous system in patients with arterial hypertension with a violation of the daily blood pressure profile (non-dipper type)]. *Herald of arrhythmology*. 2005; (40): 50-4. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <http://www.vestar.ru/article.jsp?id=10368>
URL: <http://www.vestar.ru/atts/10368/tihonov.pdf>
- [Daily monitoring of arterial pressure. Manual for doctors]. S.P-b: Company Neo. 2010. 46 p. [in Russian]
View at:
URL: https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/abpm_method.pdf
- Khromtsova OM, Kustova NI. [Types of daily blood pressure profile in patients with essential hypertension and obesity]. *Journal of Scientific Articles. Health and Education in the 21st Century*. 2007; 9(4):340 [in Russian]
View at:
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/typy-sutochnogo-profilya-arterialnogo-davleniya-u-bolnyh-essentsialnoy-gipertenzii-i-ozhireniem/viewer>
- Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornitskaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobrizhaya Ye.N.

[Modern ideas about hemostasis system]. Kyiv:
Naukova dumka. 2005. 296 p. [in Russian].

View at:

Publisher Site: [https://www.twirpx.com/
file/3226147/](https://www.twirpx.com/file/3226147/)

URL: <https://studfile.net/preview/15934206/>

5. Tabak O, Gelisgen R, Uzun H, Kalender B, Balci H, Curgunlu A, Simsek G, Karter Y. Hypertension and hemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Clin Invest Med*. 2009; 32(6):E285. DOI: 10.25011/cim.v32i6.10664

View at:

Publisher Site: [https://cimonline.ca/index.php/cim/
article/view/10664](https://cimonline.ca/index.php/cim/article/view/10664)

PubMed: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.
gov/20003834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003834/)

Article history:

Received: 27.04.2022

Revision requested: 11.05.2022

Revision received: 11.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

FEATURES OF HAEMOSTASIS IN DIFFERENT TYPES OF 24 HOURS DAY'S PROFILE OF BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Pasko V.S.

State scientific institution «Research and practical center of preventive and clinical medicine», Kyiv, Ukraine

victoriapasko@ukr.net

Relevance. The phenomenon of non-dipper (insufficient nocturnal decrease in blood pressure) has prognostic significance for increasing the risk of complications of arterial hypertension - myocardial infarction, stroke. To date, there are only isolated reports of platelet hemostasis in this category of individuals. Therefore, it is important to find out the peculiarities of state of platelet aggregation depending on circadian rhythm of blood pressure (BP).

Objective is to identify the baseline level of platelet and plasma hemostasis at different 24 hours day's blood pressure profiles in middle-aged and elderly hypertensive patients.

Materials and methods. Subjects (n=90) are divided into 3 groups. Group 1 (n=30) included middle-aged hypertensive patients (45-59 years), group 2 (n=30) – elderly hypertensive (60-74 years) patients. Patients are divided into two subgroups in each of these groups, 15 people in each: subgroup dipper (D) – with adequate nocturnal blood pressure reduction (10-20 %) and subgroup non-dipper (ND) – with insufficient nocturnal blood pressure reduction (<10 %). The control group (n = 30) consisted of 15 patients without arterial hypertension for each of the examined groups.

The state of spontaneous and induced platelet aggregation was determined. Adenosine diphosphate (1×10^{-5} mM/L) and adrenaline (1 μ g/mL) were used as aggregation inducers on SOLAR AP-2110 optical aggregometer. The following parameters of aggregatograms were calculated: amplitude of spontaneous and induced aggregation (AA, %); time of maximal aggregation (TMA, min.); slope of aggregation (SA, %/min.). The state of plasma hemostasis was determined on hemocoagulometer Amelung KC 1A. The following parameters were determined to assess state of plasma hemostasis: fibrinogen (FG, g/L), antithrombin III (AT-III, %), fibrinolysis (min.).

Results. The increase in induced platelet aggregation activity was found in middle-aged hypertensive patients. In subgroup D AA was 1,9 times and in subgroup ND – 2,3 times higher than the norm; the rate of SA increased by 105,5 % and 112 %, respectively. In subgroup ND compared with subgroup D AA was higher by 21 % and SA – by 3,2 %.

In elderly hypertensive patients, the rate of spontaneous aggregation AA is 1,7 times higher in subgroup ND compared with subgroup D (4,2 \pm 1,6 % vs. 2,5 \pm 0,2 %). In the ND subgroup AA rate is 68 % higher than in the control. Indicators of induced platelet aggregation were also higher in subgroup ND compared with subgroup D: AA with induction of ADP – 74,7 \pm 25,1 % vs. 51,4 \pm 22,2 %; TMA with adrenaline induction – 8,2 \pm 2,6 minutes against 5,7 \pm 2,5 minutes, respectively. There was the significant reduction in TMA with adrenaline-induced aggregation by 30,5 % in subgroup D compared with the control also.

Fibrinolysis activity in middle-aged hypertensive patients in subgroup D was slowed down by 36,1% compared with the control group: fibrinolysis was 215,0 \pm 49,7 minutes while 158,0 \pm 5,7 minutes in the control group.

Conclusions. Platelet hemostasis changes with age in the direction of increasing the aggregation properties of platelets in hypertensive patients. More pronounced changes were found in patients with insufficient reduction of blood pressure at night. In elderly patients, the most significant changes are determined by adrenaline-induced aggregation compared with middle-aged patients.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, platelet hemostasis, plasma hemostasis, 24 hours day's profile of blood pressure.