

Особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертензией

А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Г.Н. Гороховская, Е.В. Акатова, А.П. Кондрахин, Г.А. Романовская
Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Hemostasis system in hypertensive patients

A.I. Martynov, N.G. Avetyan, G.N. Gorokhovskaya, E.V. Akatova, A.P. Kondrakhin, G.A. Romanovskaya
Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

В обзоре изложены современные представления о роли системы гемостаза в патогенезе артериальной гипертензии и влиянии стандартных антигипертензивных средств на его параметры.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, факторы риска, система гемостаза, факторы свертывания крови

This review contains modern data on hemostasis system role in arterial hypertension pathogenesis, as well as on standard antihypertensive agents' influence on hemostasis parameters.

Key words: Arterial hypertension, risk factors, hemostasis system, coagulation factors.

Артериальная гипертензия (АГ) — независимый фактор риска (ФР) развития инсульта (МИ), транзиторных ишемических атак (ТИА) головного мозга и инфаркта миокарда (ИМ). Подъем артериального давления (АД) у больных АГ представляет дополнительный ФР развития церебральных и соматических осложнений и требует в большинстве случаев неотложного лечения [2]. В отечественной литературе подъем АД, сопровождающийся общемозговыми и/или очаговыми неврологическими симптомами, принято рассматривать как гипертонический церебральный криз (ГЦК). Согласно отечественной классификации сосудистых заболеваний головного мозга ГЦК определяется как преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) [8] или ТИА головного мозга у больных АГ. На протяжении длительного времени основное место в изучении АГ отводилось исследованию гемодинамики. Однако в последние годы появились данные, констатирующие наличие протромботических измене-

ний в системе гемостаза при гипертонической болезни (ГБ). До сих пор роль дисфункции эндотелия (ДЭ) в формировании этих изменений изучена недостаточно: не установлено, являются ли ДЭ и повреждение эндотелия при ГБ следствием или патогенетическим фактором ее развития. В настоящее время все большее значение в патогенезе АГ придается ДЭ, под которой понимают нарушение процессов, обеспечивающих поддержание местного гемостаза, сосудистого тонуса и регуляцию пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус [18]. ДЭ принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы; она имеет место практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [3,14,30]. Нарушения в системе гемостаза, характерные для ГБ, рассматриваются как существенный ФР тромбо-

геморрагических осложнений. У 56% больных развиваются тромбоэмболические состояния; тромбоэмболии являются непосредственной причиной смерти в 49% случаев, геморрагии — в 35% [40,50]. В последние годы получены данные о прогностической значимости в развитии МИ и ИМ, наряду с фибриногеном, других факторов гемокоагуляции — D-димера и комплекса тромбин-антитромбин [14,19], факторов Виллебранда и факторов VIIc, VIIIc [40], а также нарушений реологических свойств крови и функции тромбоцитов. Одним из главных клеточных эффектов в системе гемостаза является способность тромбоцитов к образованию агрегатов и адгезии к чужеродным поверхностям. Тромбоциты играют не последнюю роль в патогенезе ГБ. При изменении количества и функциональных свойств тромбоцитов выделяются вазоактивные медиаторы, провоцирующие локальный вазоспазм, увеличивающие агрегацию тромбоцитов, что в свою очередь повышает риск тромботических осложнений. Следует отметить, что тромбоциты у больных ГБ отличаются повышенным содержанием кальция и сниженной концентрацией магния в цитоплазме, повышенным рН, нарушением регуляции α_2 -адренорецепторов и увеличением чувствительности к аденозиндифосфату (АДФ) и арахидоновой кислоте, а также повышением уровня маркера функциональной активности тромбоцитов — β -тромбоглобулина [23,26]. По результатам исследования отмечается, что у молодых людей, чьи родители страдали ГБ, повышение уровня АД положительно коррелирует с усилением эндотелином-1 агрегации тромбоцитов, вызванной адреналином, в сравнении с группой молодых людей, родители которых имели нормальные значения АД. Это можно рассматривать как проявление семейной предрасположенности к ГБ [16]. На протяжении нескольких лет обсуждается роль генетических факторов в развитии гемостазиологической дисфункции при ГБ: зафиксирована взаимосвязь между изменениями гемостаза у больных ГБ, не получавших антигипертензивную терапию (n=104), с полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [11,35]. Протромботические изменения — увеличение содержания фибриногена, продуктов деградации фибрина (ПДФ), D-димера, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (ИТАП-1), ингибитора тканевого факто-

ра, снижение уровня тромбомодулина, регистрировались достоверно чаще у пациентов с DD-генотипом.

В свертывающую систему входят около 15 субстанций (факторов) свертывания, содержащихся в плазме. По своей природе они относятся к белкам — протеазам и неферментным белкам. Неотъемлемыми факторами свертывания служат ионы кальция и 3 тромбоцитарный фактор. Факторы свертывания крови вырабатываются организмом в неактивном состоянии. Если они из неактивных (проферментов) становятся активными ферментами, к их обозначению добавляется буква “а”; например, X — неактивная форма фактора свертывания X, Xa — его активная форма. Если активным действием начинает обладать один из фрагментов фактора, к нему тоже добавляется буква “а”. Международный комитет по гемостазу и тромбозу присвоил арабскую нумерацию тромбоцитарным и римскую — плазменным факторам [7]. Анализируя особенности гемостаза у больных АГ, следует рассмотреть следующие нижеперечисленные факторы свертывания крови:

✓ фактор I, фибриноген, гликопротеин с молекулярной массой около 340000 дальтон, состоящий из 2946 последовательных аминокислот; он представляет собой димер, в каждой единице которого содержатся три полипептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками. Фактор I в том виде, в каком он вырабатывается паренхиматозными клетками печени и поступает в кровь, называется фибриногеном А, в отличие от фибриногена В, который осаждается из плазмы витамином К. Под действием тромбина фибриноген превращается в нерастворимый в крови фибриллярный белок, фибрин, — основное вещество (субстрат) тромба (сгустка). В результате увеличения концентрации фибриногена в крови резко повышаются скорость оседания эритроцитов (СОЭ), вязкость крови, но не усиливается гемокоагуляция. Ранее в эпидемиологических исследованиях [12] была обнаружена достоверная сильная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена. В более поздних работах описана преимущественно слабая корреляция [29,44].

✓ фактор VII, проконвертин или конвертин, синтезируется в печени при участии вита-

мина К. Факторы XII, Ха, калликреин могут превращать фактор VII в VIIa, который в основном способствует образованию тканевой протромбиназы и превращению протромбина в тромбин. Фактор VII в кровяном русле активирует фактор X. Это действие усиливается после активации проконвертина тканевым тромбопластином. У больных с поражением печени и лечаемых антикоагулянтами непрямого действия активность фактора VII снижается. Отмечено повышение VII фактора свертывания у мужчин больных ГБ, коррелирующее со сниженным уровнем тестостерона в сыворотке [40].

- ✓ фактор VIII, антигемофильный глобулин А, или плазменный тромбопластический фактор А, относится к сложным гликопротеидам. Доказан синтез фактора VIII в печени, селезенке, клетках эндотелия, лейкоцитах, почках. В крови этот фактор циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIII:К (коагулирующая единица), VIII:АГ (основной антигенный маркер) и VIII:фВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII:АГ). VIII:фВ регулирует синтез коагулянтной части антигемофильного глобулина – VIII:К. При свертывании крови фактор VIII остается в неактивном состоянии.
- ✓ фактор IX, Кристмас-фактор, антигемофильный глобулин В, плазменный тромбопластиновый компонент (plasma thromboplastin component – РТС). Фактор IX образуется в печени. В процессе свертывания крови фактор IX не утилизируется и остается в сыворотке в еще более активном состоянии, чем в плазме.
- ✓ фактор XII – фактор контакта Хагемана – соединение с массой молекулы 80 000 дальтон. Фактор XII вырабатывается в неактивном состоянии. Место его синтеза не известно. Фактор Хагемана – “инициатор” внутрисосудистой коагуляции, активирует прекалликреины плазмы, которые превращаются в ферменты калликреины, освобождающие кинины, служит активатором фибринолиза. Калликреин активирует фактор XII в 10 раз сильнее, чем плазмин и фактор XIa. В жидкой среде фактор Флетчера оказывается наиболее важным активатором фактора Хагемана. В крови есть ингибитор активного фактора Хагемана. В исследовании MONICA (Monitoring

trends and determinants in Cardiovascular disease) было показано, что уровни VII, VIII, IX факторов свертывания положительно коррелировали с повышением АД, причем для VIII фактора такая ассоциация была обнаружена только у мужчин [49]. У пациентов с пограничной АГ в сравнении с группой контроля имеет место повышение активности VIII и XII факторов свертывания и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [15]. В литературе также приводятся данные о достоверном увеличении фибриногена, фибрин-мономеров, VIIIc и VII факторов свертывания крови у больных ГБ средней степени тяжести, коррелирующем с показателями систолического АД (САД) [17].

- ✓ фактор Виллебранда (VIII:FW, или VIII:фВ) – крупномолекулярный компонент фактора VIII с молекулярной массой 1500000–2000000, вырабатывается в эндотелии, выделяется в кровоток, в котором объединяется с коагуляционной частью фактора VIII (VIII:C, VIII:K), образуя полноценный 2-молекулярный комплекс – фактор VIII свертывания, или антигемофильный глобулин А. Часть VIII:фВ из эндотелия перемещается в субэндотелий и соединяется там с коллагеновыми волокнами и микрофибриллами, в которых находятся центры для связывания VIII:фВ. VIII:фВ несет в себе главный антигенный маркер фактора VIII, обозначаемый как VIII:Ag или VIII:АГ. Он также называется ристоцетин-кофактор (RiCoF). VIII:фВ необходим для адгезии тромбоцитов к субэндотелию; через него тромбоциты адгезируются к коллагеновым волокнам и микрофибриллам. Благодаря связыванию VIII:Ag – VIII:фВ происходит распластывание, а не адгезия тромбоцитов. Доказано также, что VIII:фВ стимулирует организм синтезировать коагуляционный компонент фактора VIII (VIII:K). Впервые представление о VIII:фВ как о маркере повреждения эндотелия было сформулировано в 1975 году [13]. В ряде исследований отмечено повышение VIII:фВ при АГ, особенно в сочетании с микроальбуминурией (МАУ) [38]. Некоторые авторы обнаружили увеличение VIII:фВ только у пациентов со злокачественной АГ [48]. У больных с эссенциальной АГ и почечной АГ повышения VIII:фВ

не отмечено, что нашло объяснение в отсутствии распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов. В литературе описано достоверное повышение уровней VIII:фВ и Р-селектина — адгезивной молекулы, возможного маркера активности тромбоцитов при ГБ и показано отсутствие влияния нормализации АД на вышеупомянутые параметры [28].

Все факторы свертывания организованы в систему, условно поделенную на внешний и внутренний пути формирования протромбина и тромбина. “внешний путь” образования тромбина, обладающий защитным характером при травме сосуда; “внутренний путь”, имеющий полиэтиологичную активацию в связи с чем любые патологические состояния могут дать ему пусковой импульс. Объединяющей оба пути является необходимость участия в каскаде коагуляции фосфолипидных мицелл и ионов кальция. Основным источником фосфолипидов для “внешнего пути” служит тканевый тромбопластин — фосфолипопротеин, смешивающийся с кровью при травме. Белковыми участниками “внешнего пути” являются факторы VII, IX, X и II (протромбин). Основным источником фосфолипидов “внутреннего пути” — тромбоциты и эндотелиоциты. Активаторы белковых участников этого пути — факторы XII и XI, являются чужеродные поверхности, циркулирующие иммунотоксические комплексы, калликреин-кининовая система, токсины, антифосфолипидные антитела и т.д. Независимо от начальной фазы оба пути затем соединяются в общий каскад, катализируемый факторами VIII и V. На финальном этапе происходит превращение протромбина в тромбин с последующей этапной полимеризацией фибриногена. Пути образования тромбина могут быть спровоцированы взаимодействием с измененной эндотелиальной выстилкой. Нарушение физической целостности или биохимического состояния участка эндотелия приводит к превращению атромбогенного сосуда в очаг тромбообразования через адгезию и агрегацию тромбоцитов и дополнительное образование тромбина. Однако этот процесс небесспорен, несмотря на известную избыточность всех факторов свертывания. Он останавливается реакцией тромбина с тромбомодулином, имеющимся на неповрежденных участках эндотелия. Особо важным является уменьшение

активности факторов V и VIII через угнетение их протеином C и протеином S, активированных тромбомодулином, и снижение агрегации тромбоцитов через активацию выработки простагландина I_2 (PGI_2). Известно повышение уровней протеина C и протеина S у пациентов с АГ [50], однако некоторые исследователи не обнаружили подобных изменений у больных начальной стадией ГБ [39], а другие наблюдали обратную зависимость [27].

Существуют сведения о достоверном повышении содержания циркулирующего тромбомодулина при преэклампсии беременных в сравнении с теми, у которых беременность сопровождалась АГ, больными с эссенциальной АГ и беременными с нормальными показателями АД [25]. Ряд авторов [33] показали, что уровни тромбомодулина в плазме у больных с эссенциальной АГ и здоровых субъектов достоверно не отличаются.

Исключительно важной функцией в гемостазе наделен фактор XII; он играет роль передающего механизма от системы свертывания к калликреин-кининовой системе, системам комплемента и фибринолиза. Появление брадикинина в какой-либо из зон сосудистого русла в свою очередь приводит не только к стазу, активации тромбоцитов катехоламинами, но и запуску системы свертывания по “внутреннему пути” через активацию фактора XII и фосфолипиды мембран агрегирующих тромбоцитов. При этом одновременно активируются системы комплемента и фибринолиза, эффект которых усиливает нежелательные изменения в кровеносных сосудах. Такое развитие событий в системе свертывания крови контролирует антитромбиновая система своими главными компонентами — антитромбином III (АТIII) и эндогенным гепарином.

Антитромбиновая активность крови представляется как система “плавающих ловушек”, исключительно на тромбин. Если главный активатор свертывания еще только должен появиться в крови в результате каскада превращений, то АТIII всегда находится в кровотоке и его функция рассчитана на селективное связывание активированного протромбина — тромбина. В исследовании MONICA была обнаружена положительная корреляция уровня АТIII с показателями АД [49].

Несмотря на то, что в крови есть и другие сериновые протеазы, факторы свертывания, АТIII

их не блокирует до тех пор, пока он не вступит во взаимодействие с гепарином, который в небольших количествах (примерно 0,12-0,15 Ед/мл) всегда есть в кровотоке здорового человека. В таком комплексе АТ расширяет сферу своей деятельности до инактивации фактора других активированных субстанций, угнетая при этом Ха, IXa, XIa, XIIa, VIIa и плазминоген. Сильным угнетающим действием на систему комплемента, а через нее на тучные клетки и систему фибринолиза, обладает комплекс АТIII-гепарин. Главный из активаторов плазминогена — тканевой активатор (ТАП), синтезируется в эндотелиальных клетках. Здесь же образуется значительная часть его главного ИТАП-1.

ТАП — одноцепочечная сериновая протеаза, молекулярная масса 70 кДа, секретируемая эндотелием. Венозная окклюзия, физическая нагрузка, введение десмопрессина, катехоламины, вызывают быстрое увеличение концентрации ТАП. Активация плазминогена в плазмин ТАП в отсутствие фибрина идет медленно и за счет инактивации ИТАП-1. Фибрин — мощный кофактор реакции активации плазминогена, поэтому синтез последнего происходит в основном на поверхности фибринового сгустка. При этом образовавшийся плазмин соединяется со специальными лизин-связывающими участками фибрина. В этом состоянии он защищен от действия собственного ингибитора — α_2 -антиплазмина.

α_2 -антиплазмин — представитель семейства ингибиторов сериновых протеаз — “серпинов”. Молекулярная масса α_2 -антиплазмина — 70 кДа. Взаимодействие α_2 -антиплазмина и фибрина с одним и тем же лизин-связывающим центром 1 плазмина является одним из механизмов, обеспечивающих селективность действия плазмина [1,9].

ИТАП-1 — одноцепочечный гликопротеин из семейства серпинов (ингибиторов сериновых протеаз) с молекулярной массой 52 кДа, синтезируется в эндотелиальных, плацентарных клетках, мегакариоцитах (откуда попадает в тромбоциты).

Ангиотензин II, трансформируясь под воздействием аминопептидаз в ангиотензин IV, взаимодействует с А IV рецепторами эндотелиоцитов и стимулирует продукцию ИТАП-1. При изучении влияния инфузии различных доз ангиотензина II на плазменный уровень ИТАП-1 у больных ГБ и здоровых доброволь-

цев выявлено высокодостоверное, дозозависимое повышение ИТАП-1 в плазме в ответ на инфузию в обеих группах [42]. Уровень ИТАП-1 в плазме коррелирует с уровнем альдостерона и активностью ренина. Брадикинин вызывает дозозависимое увеличение продукции ТАП эндотелием, что сопровождается повышением активности ТАП и уровня его антигена в плазме [10]. Блокада АПФ увеличивает продукцию плазминогена в культуре эндотелиальных клеток. Таким образом, АПФ может оказывать протромботическое действие, увеличивая экспрессию ИТАП-1 и подавляя продукцию ТАП [47], что может играть определенную роль в развитии гемостазиологической дисфункции у пациентов с ГБ.

У больных мягкой АГ было обнаружено достоверное повышение ИТАП-1 и антигена ТАП в сочетании со сниженной активностью ТАП. При обследовании 83 пациентов с мягкой и умеренной АГ до начала антигипертензивной терапии в сравнении с группой здоровых добровольцев (n=42), сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела, было установлено, что у больных ГБ регистрируется достоверно более высокое содержание антигена ТАП и ИТАП-1 и более низкое α_2 -антиплазмينا. Исследователи не обнаружили достоверных различий между группами по уровню VIII:фВ, плазминогена и времени лизиса эуглобулиновых сгустков [31].

Существуют наблюдения о повышении уровня ИТАП-1 и увеличении времени лизиса эуглобулиновых сгустков у женщин больных ГБ [36]. При обследовании 54 больных ГБ и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) была обнаружена достоверная корреляционная связь между степенью ГЛЖ и содержанием антигена ТАП [4]. У мужчин с АГ наблюдали достоверное повышение уровня α_2 -антиплазмина в сравнении с группой контроля (p<0,02) [46].

Определенную роль в формировании изменений в функционировании противосвертывающей и фибринолитической систем крови у больных ГБ, по-видимому, играют половые гормоны; у женщин, больных ГБ, находящихся в менопаузе, регистрируется достоверное повышение уровня ИТАП-1 в сочетании со сниженной концентрацией эстрадиола в сравнении с сопоставимой по возрасту группой здоровых женщин [34]. Повышение уровня ИТАП-1 у мужчин, больных ГБ, коррелирует со снижен-

ным уровнем тестостерона в сыворотке [41].

Определенную роль у больных АГ в формировании изменений артериальной стенки может играть механическая деформация в результате повышения АД, что сопровождается развитием в ней воспалительной реакции с гиперпродукцией пероксидных радикалов и макрофагальной инфильтрацией [45]. В связи с этим, нельзя исключить, что изменения такого рода приводят к ДЭ, сосудодвигательной и гемостазиологической, и ускоряют развитие сосудистой гипертрофии и атеросклероза.

Антигипертензивная терапия и система гемостаза

Очевидное значение нарушений гемокоагуляции у больных ГБ в прогрессировании заболевания, развитии свойственных ей атеротромботических осложнений диктует необходимость учета влияния антигипертензивных препаратов на систему гемостаза [24]. Ингибиторы АПФ (иАПФ), относящиеся к препаратам первого ряда в лечении АГ, доказали свою эффективность, в т.ч. в лечении больных пожилого и старческого возраста. В многочисленных исследованиях изучены многие стороны действия препаратов этой группы — на нейрогормональную регуляцию, системную интракардиальную гемодинамику, органы-мишени, ДЭ [49]. Данные же об их влиянии на систему свертывания и фибринолиза немногочисленны [17].

Антигипертензивные препараты по-разному влияют на параметры гемостаза. В исследовании были сопоставлены изменения в параметрах гемостаза у больных ГБ, получающих антигипертензивные препараты различных классов и при отсутствии медикаментозного вмешательства. Обнаружено, что при терапии β -блокаторами и/или тиазидными диуретиками регистрируется достоверно более высокий уровень фибриногена ($p < 0,01$) по сравнению с больными, лечившимися средствами, не влияющими на липидный спектр — иАПФ, антагонистами кальция, блокаторами рецепторов АТ II, медленно высвобождающимися формами индапамида, благоприятно действующими на липидный спектр (доксазозин), и не получающими антигипертензивной терапии. Обнаруженная корреляция не утратила статистической достоверности после сопоставления по возрасту, полу, статусу курения и наличию/отсутствию сосудистой патологии. Было высказано предположение о прямом воздействии антигипертензивных препаратов на уровень

циркулирующего фибриногена [37]. Терапия каптоприлом сопровождается снижением базальной экспрессии ИТАП-1 эндотелием сосудов и достоверным уменьшением плотности α_2 -адренорецепторов тромбоцитов [32].

Терапия празозином у больных эссенциальной АГ в дозе 3-20 мг/сут в течение 6 недель сопровождается снижением гематокрита, вязкости цельной крови, плазмы и агрегации тромбоцитов, вызываемой коллагеном, АДФ и адреналином [20].

Терапия лизиноприлом в течение 8 недель у больных ГБ ($n=118$) приводит к достоверному снижению уровня фибриногена, что в большей степени выражено у курильщиков — 11,2% и 17,7% соответственно ($p=0,002$); в то время как терапия атенололом и/или гидрохлоротиазидом и/или амлодипином не оказывает влияния на уровень фибриногена плазмы [24], что совпадает с результатами, полученными другими исследователями [37]. Результаты исследования, направленного на изучение влияния иАПФ, лизиноприла, на свертывание крови и фибринолиз у больных ГБ пожилого возраста, подтвердили данные о высокой частоте обнаружения биохимических признаков внутрисосудистого микросвертывания крови. ИАПФ, лизиноприл, оказывал положительное воздействие на гемостаз путем снижения активации прокоагулянтного звена гемостаза и повышения активности фибринолиза (снижение уровня растворимого фибрина, АТIII, повышение продуктов распада фибриногена и фибрина (ПРФ), уменьшение активности ингибитора ТАП. Это исследование еще раз доказывает необходимость изучения влияния антигипертензивных препаратов на параметры гемостаза и служит дополнительным аргументом в пользу широкого использования иАПФ в лечении гериатрического контингента больных [5].

Изучались влияние антигипертензивной терапии амлодипином (Стамло, Д-р Реди'с Лабораторис Лтд., Индия) на гемостаз и клиническое течение дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭН) у больных АГ. Препарат повышал исходно сниженный при АГ уровень ионизированного кальция в плазме крови, что способствовало уменьшению электрической нестабильности мембран, снижению пассивного поступления кальция в клетку и, возможно, некоторой активации (модуляции) в системе коагуляционного гемостаза при АГ и ДЭН.

Следствием указанных процессов является падение чувствительности мембраны к вазоконстрикторным влияниям, что обеспечивает нормализацию сосудистого тонуса. Таким образом, у пациентов с умеренной АГ и ДЭН II стадии отмечались гипокоагуляционные изменения в коагуляционном звене гемостаза; удлинение времени рекальцификации, тромбинового времени, снижение концентрации фибриногена. Препарат обладал выраженным антигипертензивным эффектом уже на первой неделе приема, оказывал модулирующее действие на систему коагуляционного гемостаза и активирующее влияние на систему фибринолиза. Результатами таких изменений стали улучшение гемодинамики и клинического течения заболевания [6]. При обследовании пациентов с ГБ, леченных целипрололом на протяжении не менее 2 месяцев, по сравнению с группой больных, не получавших антигипертензивной терапии, обнаружили, что целипролол в терапевтических дозах достоверно снижает агрегацию тромбоцитов, при этом, не оказывая неблагоприятного воздействия на параметры противосвертывающей и фибринолитической систем (протеин С и АТIII) [35]. В рандомизированном, двойном-слепом, параллельном исследовании обнаружено, что у больных ГБ терапия исрадипином и атенололом в течение 3 месяцев не

влияла на агрегацию тромбоцитов, продукцию тромбоксана, фактора активации тромбоцитов *ex vivo* и время лизиса эуглобулиновых сгустков, однако сопровождалась снижением плазменного уровня β -тромбоглобулина на 39% и 34% соответственно ($p < 0,05$), что, по мнению исследователей можно интерпретировать как не прямое влияние антигипертензивных препаратов на функцию тромбоцитов, обусловленное нормализацией показателей АД [43]. Терапия атенололом и исрадипином приводит к достоверному снижению активности тромбоцитов – снижению β -тромбоглобулина и фактора тромбоцитов-4 [22]; лечение пропранололом, в отличие от терапии исрадипином, вызывает значительное снижение фибринолитической активности крови – пролонгированию времени лизиса эуглобулиновых сгустков, у больных АГ и здоровых субъектов [21].

В заключение необходимо отметить, что проблема изучения системы гемостаза при ГБ в настоящее время весьма актуальна в связи с тем, что сведения о значении отдельных факторов в патогенезе формирования гемостазнологической дисфункции, теоретические представления о роли ГБ в формировании протромботического вектора в системе гемостаза недостаточно изучены.

Литература

1. Балуда В.П., Балуда М. В., Деянов И.И., Тепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. Москва 1995.
2. Борьба с артериальной гипертензией. Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева 1996; 40-4.
3. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68-80.
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Вильчинская М.Ю. и др. Метаболические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1995; 35(12): 27-30.
5. Ена Л.М., Платонова Т.Н., Гаркавенко О.Г. и др. Влияние ингибитора АПФ диротона на свертывание крови и фибринолиз у больных гипертонической болезнью пожилого возраста. Укр мед ж 2003; 3(35).
6. Грицай Н.Н., Литвиненко Н.В., Гладкая В.М. и др. Влияние антигипертензивной терапии амлодипином (Стамло) на гемостаз и клиническое течение дисциркуляторной энцефалопатии у больных с артериальной гипертензией. Мед газета «Здор Укр» 2003; 72 (раздел кардиология).
7. Рускин В.В. Тромбозы в кардиологической практике. Москва 2001; 9-17.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Ж невропатол психиатр 1985; 9: 1281-8.
9. Фермилен Ж., Ферстрате М. Тромбозы. Москва «Медицина» 1986.
10. Labinjoh C, Newby DE, Mattison S, et al. Bradykinin is a potent dose-dependent stimulus for release of tissue plasminogen activator (tPA) in the human forearm circulation. Abstract number: P1092 Eur Heart J 1999; 20(Suppl.): 187.
11. Makris Th, Stavroulakis G, Krespi P, et al. Haemostatic parameters disturbances in patients with essential hypertension: the effect of ACE gene polymorphism. Abstract number: 3151. Eur Heart J 1999; 20(Suppl.): 587.
12. Balleisen L, Assmann G, Bailey J, et al. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. Baseline data on the relation to blood pressure, blood glucose, uric acid, and lipid fractions. Thromb Haemost 1985; 54(3): 721-3.
13. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975; 1(7922): 1430.
14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
15. Patrassi GM, Fallo F, Santarossa A, et al. Clotting changes in borderline hypertension. J Hum Hypertens 1987; 1(2): 101-3.
16. Dockrell ME, Walker BR, Noon JP, et al. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood

- pressure. *Am J Hypertens* 1999; 12(2 Pt 1): 115-9.
17. Donders SH, Lustermaans FA, van Wersch JW. Protrombin fragment 1.2 in both treated and untreated hypertensive patients. *Neth J Med* 1993; 43(3-4): 174-8.
18. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39(4): 287-324.
19. Giansante C, Fiotti N, Cattin L, et al. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-antithrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors. *Thromb Haemost* 1994; 71(5): 581-6.
20. Gerc V, Koblar V, Brkic D, Kamhi J. Гемореологические изменения у больных артериальной гипертензией при лечении празозином. Немореолошке promjene kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom tretiranih prazosinom. *Мед прегл* 1992; 45(7-8): 285-7.
21. Gleerup G, Hedner T, Hjorting HE, et al. Does antihypertensive therapy affect the natural protection against thrombosis? *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl 3): S34-6.
22. Gleerup G, Mehlsen J, Winther K, et al. Does calcium channel blockade and beta-adrenergic blockade affect platelet function and fibrinolysis to a varying degree? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(1): 87-9.
23. Gleerup GVJ, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(4): 266-70.
24. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, et al. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39(5): 471-6.
25. Hsu CD, Copel JA, Hong SF, Chan DW. Thrombomodulin levels in preeclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1995; 86(6): 897-9.
26. Keskin A, Tombuloglu M, Buyukkececi F. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. *Jpn Heart J* 1994; 35(6): 757-63.
27. Koczko J, Bielawiec M, Galar M, et al. Protein C and plasma serine protease inhibitors in patients with essential hypertension. *Pol Tyg Lek* 1991; 46: 50-2, 974-6.
28. Lip GYH, Blann AD, Zarifis J, et al. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis. A preliminary report. *J Hypertens* 1995; 13: 1674-8.
29. Lowe GD. Cardiovascular risk and haemorheology - results from the Scottish Heart Health Study and the MONICA project, Glasgow. *Clin Hemorheol* 1988; 8: 517-24.
30. Ludmer PL, Sehven AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
31. Makris TK, Tsoukala C, Krespi P, et al. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thromb Res* 1997; 88(2): 99-107.
32. Moller R, Steffen HM, Weller P, et al. Changes in plasma norepinephrine concentration and thrombocyte alpha2-adrenoceptor density during long-term antihypertensive therapy with nitrendipine and captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(3): 429-33.
33. Naruse M, Kawana M, Hifumi S, et al. Plasma immunoreactive endothelin, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(Suppl 7): S471-4.
34. Nordby G, Haaland A, Os I. Evidence of decreased fibrinolytic activity in hypertensive premenopausal women. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52(4): 275-81.
35. Okruck A. Effect of long-term celiprolol therapy on haemostasis in essential hypertension. *Hum Hypertens* 1995; 9(9): 773-6.
36. Os I, Nordby G. Hypertension and the metabolic cardiovascular syndrome: special reference to premenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 8): S512-21.
37. Papadakis JA, Ganotakis ES, Jagroop IA, et al. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. *Am J Hypertens* 1999; 12(7): 673-81.
38. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
39. Penka M, Parizek M, Cronberg S, Kubisz P. Protein C and hypertension. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34(1): 147-8.
40. Iso H, Folsom AR, Wu KK, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Plasma fibrinogen, factor VIIc, factor VIIIc, and von Willebrand factor and their relations to cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol* 1989; 130(5): 925-34.
41. Phillips GB, Jng TY, Resnick LM, et al. Sex hormones and hemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(7): 699-702.
42. Ridker PM, Gaboury CL, Colin PR, et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin-angiotensin system and fibrinolytic function. *Circulation* 1993; 87(6): 1969-73.
43. Smith A, McPherson J, Taylor M, et al. Pro-haemorrhagic effects of calcium antagonists: a comparison of isradipine and atenolol on ex vivo platelet function in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 1997; 11(2): 783-8.
44. Smith WC, Lowe GD, Lee AJ, Tunstall-Pedoe H. Rheological determinants of blood pressure in a Scottish adult population. *J Hypertens* 1992; 10(5): 467-72.
45. Taylor WR. Mechanical deformation of the arterial wall in hypertension: a mechanism for vascular pathology. *Am J Med Sci* 1998; 316(3): 156-61.
46. Vaziri ND, Smith DH, Winer RL, et al. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993; 49(2): 222-8.
47. Vaughan DE. The renin-angiotensin system and fibrinolysis. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A): 12-6.
48. Verhaar MC, Beutler JJ, Gaillard CA, et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. *J Hypertens* 1998; 16(1): 45-50.
49. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997; 97(4): 785-797.
50. Ridker PM. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 53-9.

Поступила 17/05-2004