

УДК 796.01:612.1

ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ, ГЕМОЛИЗАТ-АГГРЕГАЦИОННЫЙ ТЕСТ, ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ КАК СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА И РИСКА КРОВОТОЧИВОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹Кручинина М.В., ¹Громов А.А., ¹Баум В.А., ¹Рабко А.В., ¹Мельник М.В.,
¹Головин М.Г., ²Генералов В.М., ³Шувалов Г.В.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
Новосибирск, Новосибирск, e-mail: kruchmargo@yandex.ru;

²ФБУН Государственный Научный Центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово;

³ФГУП «Сибирский научно-исследовательский институт метрологии», Новосибирск

Представлен способ диагностики нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией, основанный на исследовании параметров гемостаза, эритроцитов. Выявлены наиболее значимые в плане диагностики показатели: гемолизат-агрегационный тест в различных разведениях (для ГАТ 10² AUC 0,989, для ГАТ 10⁶ AUC 0,952), лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (AUC 0,823) и поляризуемость эритроцитов на частоте 10⁶Гц (AUC 0,999). Получены дискриминирующие значения данных показателей для различной степени риска кровоточивости у больных с артериальной гипертензией. Определены чувствительность (90,9%%) и специфичность (100%) при использовании комплекса параметров гемостаза, эритроцитов в целях диагностики нарушений первичного гемостаза, кровоточивости.

Ключевые слова: диагностика, первичный гемостаз, эритроциты, кровоточивость, риск

LEUKOCYTE-PLATELET AGGREGATION, HEMOLYSATE-AGGREGATION TEST, PARAMETERS OF ERYTHROCYTES AS A METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF DISORDERS OF PRIMARY HAEMOSTASIS AND BLEEDING RISK IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹Kruchinina M.V., ¹Gromov A.A., ¹Baum V.A., ¹Rabko A.V., ¹Melnik M.V.,
¹Golovin M.G., ²Generalov V.M., ³Shuvalov G.V.

¹Federal State Budgetary of Scientific Institution «Institution of Internal
and Preventive Medicine», Novosibirsk, e-mail: kruchmargo@yandex.ru;

²The State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR, Koltsovo;

³Federal State Unitary Enterprise «Siberian Research Institute of Metrology», Novosibirsk

A method for the diagnosis of disorders of primary haemostasis and bleeding risk in patients with hypertension based on the analysis of parameters of hemostasis, red blood cells was presented. We identified the most significant in terms of diagnostic indicators: hemolysate-aggregation test in different dilutions (for GAT 10² – AUC 0,989, for GAT 10⁶ – AUC 0,952), leukocyte-platelet aggregation (AUC 0,823) and the polarizability of erythrocytes in the frequency 10⁶Hz (AUC 0,999). There were discriminatory values of these parameters for the different risk of bleeding in patients with arterial hypertension. We determined sensitivity of 90.9% and specificity of 100% when using the set of parameters of hemostasis, red blood cells to diagnose disorders of primary hemostasis, bleeding.

Keywords: diagnosis, primary hemostasis, red blood cells, bleeding, the risk

Артериальная гипертензия – одно из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, она наблюдается у 20–30% взрослого населения. С возрастом распространённость болезни увеличивается и достигает 50–65% у лиц старше 65 лет [9]. Несмотря на существенные успехи, достигнутые в лечении артериальной гипертензии, в лечении и профилактике ишемической болезни сердца и инсульта, сложными и не до конца решёнными остаются вопросы геморрагических осложнений артериальной гипертензии, в том числе геморрагических осложнений

после применения аспирина и антиагрегантов, что существенно ограничивает возможности их применения. По данным метаанализа исследований, включивших данные около 100 000 пациентов, использование малых доз аспирина для первичной профилактики способно обеспечить развитие 0–2 инсультов и 2–4 желудочно-кишечных кровотечений в течение 5 лет, риск кровотечений увеличивается – относительный риск 1,31 [17]. Частое в практической медицине сочетание артериальной гипертензии и ревматологических заболеваний, дорсопатий, предполагает применение нестероидных

противовоспалительных препаратов, повышающих риск кровоточивости (геморрагического синдрома).

По международным стандартам эффективность любого антитромботического лечения должна соизмеряться с риском большого кровотечения, особенно внутримозгового, которое часто является фатальным. Поэтому, риск кровотечения должен быть оценен до назначения антиагрегантов и антикоагулянтов [14]. Однако в мировой клинической практике нет адекватных методов лабораторной диагностики, позволяющих с высокой долей вероятности оценить риск кровоточивости у пациентов.

В результате для оценки риска геморрагических осложнений используют рискометрию, оценку факторов риска. Так, например, шкала HAS-BLED включена в европейские и канадские рекомендации по лечению фибрилляции предсердий с 2010 года [13].

Доминирующую роль в развитии кровоизлияний, геморрагического синдрома при артериальной гипертензии играет клеточный гемостаз.

Применяемые в настоящее время в клинической практике для исследований клеточного гемостаза лабораторные методы оценивают агрегацию (или секрецию) тромбоцитов плазмы крови: турбидиметрическая агрегометрия, импедансная агрегометрия, IMPACT Cone and Plate Analyser. Исключение составляют недавно разработанные агрегометры цельной крови (PF-100, Verify Now). Дополнительно разработаны системы оценки фосфорилирования протеина, активируемого вазодилататорами VASP, и серия анализаторов для экспресс-генотипирования гена тромбоцитарного рецептора (CYP2C19) Verigene и System Spartan RX CYP2C19 System, применяемых для оценки чувствительности тромбоцитов к применению клопидогрела.

Распространенные во всем мире световые и импедансные агрегометры не позволяют оценить риск кровоточивости. Предложенные в последние годы агрегометры цельной крови позволяют выявить пациентов с риском кровотечения в ответ на применение тиаенопиридинов, но оказались недостаточно эффективными в клинической практике. К тому же, перспективу их клинического использования ограничивает высокая стоимость одноразовых картриджей для каждого отдельного исследования.

В связи с этим в многочисленных международных рекомендациях, частности, рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, Американской ассоциации сосудистых хирургов, Европейской

кардиологической ассоциации их использование не рекомендовано для широкого практического применения. ESC NSTEMI-ASC 2011, ACC/AHA/SCAI PCI 2011, ACCF/AHA UA/NSTEMI 2012, ESC STEMI 2012, ACCF/AHA STEMI 2013, – «рутинное клиническое исследование агрегации тромбоцитов ... не может быть рекомендовано». Те же данные о разнонаправленных результатах содержатся в консенсусе экспертов по антитромбоцитарной терапии 2013 г. [10]. Подвести итог можно статьей 2013 года «Тестирование функции тромбоцитов в клинической кардиологии. Неоправданные ожидания» [18].

В предварительных исследованиях нами выявлены принципиальные проблемы, не учтенные зарубежными специалистами [12]. Тромбоциты и лейкоциты в кровотоке действуют совместно, образуя тромбоцитарные, лейкоцитарные и смешанные агрегаты. Увеличение количества моноцит- и гранулоцит-тромбоцитарных комплексов, наблюдаемое у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом, по мнению исследователей, свидетельствует об активации атерогенного воспалительного процесса. Для оценки клеточного гемостаза необходимо исследование лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации. Агрегационная активность тромбоцитов не отражает всю сложность клеточных взаимодействий тромбоцитов, лейкоцитов и сосудистой стенки. Результаты исследований, проведенных нами ранее у больных с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом, демонстрируют наличие связи показателей лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, клинических и лабораторных показателей тяжести и динамики процесса. При анализе показателей агрегации тромбоцитов подобные связи отсутствовали.

Во всех ранее разработанных анализаторах агрегации используются высокие скорости сдвига, влияющие на клеточную мембрану. Имеющийся у авторов опыт (исследование агрегации тромбоцитов у более 100 000 пациентов) позволяет предположить, что использование высоких скоростей сдвига не физиологично и ошибочно. Параллельное использование при тестировании низких скоростей сдвига позволит получить показатели, свидетельствующие об истинной активности клеток крови.

Клиническая практика нуждается в появлении лабораторного метода, отражающего состояние клеточного гемостаза и позволяющего выявлять пациентов с риском кровотечений, геморрагического синдрома [1].

Цель исследования: изучить изменения лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, гемолитат-агрегационного теста, ряда параметров эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией и пациентов контрольной группы и разработать систему оценки риска геморрагических осложнений.

Материалы и методы исследования

Обследовано 140 пациентов в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст $54,8 \pm 0,9$ года) с артериальной гипертензией I-II стадии и без таковой, обратившихся с профилактической целью или для обследования и лечения другой патологии внутренних органов. Из них оказалось 94 женщины (67,1%), 46 мужчин (32,9%).

Критериями включения в исследование явились:

1. Мужчины и женщины 25 – 70 лет с гипертонической болезнью I-II стадии или без нее.
2. Подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование выполнено с одобрения Комитета Биомедицинской Этики «НИИТПМ» (заседание от 18.12.2015).

После подписания информированного согласия и прочтения информационного листка о данном исследовании, пациентам был проведен осмотр и обследование врачами клиники: сбор анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза заболеваний, заполнение опросника для выявления кровоточивости, необходимое для установления диагноза физикальное и инструментальное обследование пациента (в том числе, ЭКГ, УЗИ сердца и сосудов, биохимические исследования, общие анализы крови и мочи, исследования системы гемостаза и ряда параметров эритроцитов – индексов агрегации, деструкции, поляризуемости). Исследование показателей системы гемостаза предполагало выполнение гемолитат-агрегационного теста, лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, исследование фибриногена, протромбинового индекса, РКФМ и др. в стандартных условиях лаборатории гемостаза «НИИТПМ». Гемолитат-агрегационный тест выполнен в модификации по Л.З. Баркагану, Б.Ф. Архипову, В.М. Кучерскому (1980) [5]; лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация в модификации Громова А.А., (1986), (принцип Архипова Б.Ф., Субача В.И.) [6].

Для проведения исследования эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле (НПЭП) клетки красной крови получали из цельной крови пациентов, взятой из вены. Подробно методика описана в монографии [3]. Для компьютерной обработки данных использовался пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода – 7-12%.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver.17. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, хи-квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для

оценки значимости параметров гемостаза, эритроцитов с точки зрения диагностики нарушений первичного гемостаза и оценки риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые).

Результаты исследования и их обсуждение

140 обследуемых были разделены на 2 группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии. 1 группу сравнения составили 30 пациентов (средний возраст $46,9 \pm 2,5$ лет) – 18 женщин и 12 мужчин, не страдающих артериальной гипертензией, которые были госпитализированы для обследования с профилактической целью. Критериями включения в группу сравнения были: АД на плечевой артерии менее 140/90 мм рт. ст., отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний, которые могут оказать отрицательное воздействие на сердце и сосуды.

Во 2-й группе больных с артериальной гипертензией (АГ) оказалось 110 пациентов с АГ I-II стадии (средний возраст $57,0 \pm 0,9$ лет), из которых 76 женщин и 34 мужчины. Средняя продолжительность АГ составила $9,1 \pm 2,4$ года. Диагноз был верифицирован на основании клинического, биохимического и инструментальных исследований, включая ультрасонографическое, и устанавливался в соответствии с Российскими Рекомендациями ВНОК 2010 года (четвертый пересмотр) [6].

Из 110 пациентов 78 пациентов (71%) имели АГ 1 степени (САД 140-159 мм.рт.ст. и/или ДАД 90-99 мм.рт.ст.); у 32 человек (29%) выявлена АГ 2-й степени (САД 160-179 мм.рт.ст. и/или ДАД 91-109 мм.рт.ст.).

Факторы риска были выявлены у 96% пациентов с артериальной гипертензией: дислипидемия IIА и IIВ типов у 87,5% больных; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний – у 62,3%; избыточный вес – у 51,3%; ожирение – у 37,8%; глюкоза плазмы крови натощак более 5,6-6,9 ммоль/л (102 – 125 мг/дл) – у 27,2%; курение – у 24,9% (при этом ранее (от 3 до 6 лет) курили 17,2% больных); нарушенная толерантность к глюкозе обнаружилась у 17,3%. Поражение органов-мишеней было выявлено у 49% пациентов: гипертрофия левого желудочка – у 43,6%; УЗИ-признаки атеросклеротических бляшек магистральных сосудов – у 21,7%; снижение скорости клубочковой фильтрации – у 17,6% (низкая скорость клубочковой фильтрации СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Голта); повышение уровня креатинина

более 107 – 124 мкмоль/л (1,2 – 1,4 мг/дл) – у 5,1%. У 24 пациентов выявлена микроальбуминурия (от 30 до 300 мг экскреция альбумина с мочой за сутки). Антигипертензивные средства принимали 78% больных, в том числе 64,3% пациентов с АГ 1 степени и 95% пациентов с АГ 2 степени (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов).

У обследованных группы сравнения факторы риска не выявлены.

Биохимические показатели, параметры гемостаза, общего анализа крови в группах обследованных представлены в табл. 1.

В группе пациентов с артериальной гипертензией в отличие от группы сравнения выявлены нарушения печеночных проб, пуринового обмена. Показатели гемостаза в группе больных с АГ свидетельствуют о замедлении гемолитат-агрегационного теста с малыми и средними дозами индукторов, лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, тенденции к повышению прокоагулянтного потенциала плазмы крови (тенденции к повышению концентрации фибриногена, Хагеман-зависимого фибринолиза, индекса инактивации тромбина, снижению антитромбина III).

Таблица 1

Биохимические показатели и параметры гемостаза, общего анализа крови в группах обследуемых

Показатели	1-я группа сравнения, n = 30	2-я группа больные с АГ, n = 110	p =
Общий холестерин, мг/дл	189,4 ± 7,7	209,2 ± 3,8	0,02
Холестерин ЛПВП, мг/дл	54,4 ± 2,0	45,6 ± 1,5	0,05
Триглицериды, мг/дл	92,6 ± 8,6	158,0 ± 7,9	0,0001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,31 ± 0,12	5,9 ± 0,10	0,006
Общий белок, г/л	69,5 ± 1,1	68,7 ± 0,5	0,47
Альбумин, г/л	44,46 ± 2,54	39,4 ± 0,63	0,045
АЛТ, УЛ	18,25 ± 1,82	23,76 ± 1,23	0,035
АСТ, УЛ	20,71 ± 1,33	22,1 ± 0,77	0,42
ГГТП, УЛ	30,11 ± 7,89	39,56 ± 6,91	0,49
ЩФ, УЛ	171,94 ± 7,19	174,1 ± 7,94	0,37
АМК, УЛ	48,1 ± 4,43	56,0 ± 9,0	0,46
Общий билирубин, мкмоль/л	11,94 ± 0,41	17,07 ± 0,73	0,08
Прямой билирубин, мкмоль/л	4,8 ± 1,1	7,66 ± 0,98	0,05
Тимоловая проба, ед.	2,7 ± 1,1	3,5 ± 1,6	0,27
Мочевая кислота, мг/дл	310,0 ± 10	370,2 ± 11	0,004
Креатинин, мкмоль/л	76,5 ± 2,2	77,8 ± 1,3	0,63
Мочевина, ммоль/л	4,56 ± 0,2	4,92 ± 0,15	0,27
Железо сыворотки, мкмоль/л	18,11 ± 1,29	18,35 ± 2,1	0,91
ОЖСС, мг/дл	53,5 ± 1,67	55,6 ± 1,95	0,42
Гемолитат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ² , сек	15,83 ± 0,40	16,61 ± 0,17	0,05
Гемолитат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ⁶ , сек	43,97 ± 0,42	44,75 ± 0,25	0,05
Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), сек	7,08 ± 0,07	7,70 ± 0,04	0,03
ЛТА физиол., сек	7,18 ± 0,18	7,12 ± 0,16	0,82
Максимальная свертывающая активность (МА), %	98,1 ± 0,85	99,33 ± 0,38	0,14
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	2,16 ± 0,06	2,36 ± 0,05	0,036
Протромбиновое индекс, %	99,8 ± 0,94	98,21 ± 0,51	0,15
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,006 ± 0,014	1,029 ± 0,007	0,17
РКФМ, г/л	0,094 ± 0,003	0,117 ± 0,009	0,48
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин.	11,7 ± 1,42	14,78 ± 0,98	0,079
Фибриноген, г/л	3,96 ± 0,16	4,41 ± 0,08	0,07
Антитромбин III, %	107,67 ± 2,06	95,87 ± 3,54	0,008
Волчаночный антикоагулянт, усл. Ед.	0,98 ± 0,017	1,03 ± 0,007	0,58
Количество эритроцитов, x10 ¹² /л	4,7 ± 0,08	5,01 ± 0,34	0,63
Уровень гемоглобина, г/л	143,4 ± 2,46	139,1 ± 1,26	0,11
Цветовой показатель	0,9 ± 0,01	0,89 ± 0,005	0,226
СОЭ, мм/ч	13,6 ± 1,74	15,04 ± 0,82	0,35
Количество тромбоцитов, x10 ⁹ /л	212,83 ± 9,2	210,6 ± 4,89	0,83
Количество лейкоцитов, x10 ⁹ /л	5,95 ± 0,27	6,52 ± 0,17	0,68

Обследуемым обеих групп при поступлении был проведен тест на кровоточивость – расширенная шкала HAS-BLED [15].

Пациенты группы сравнения при проведении теста имели количество баллов, не превышающих 1, что соответствует низкому риску кровоточивости. У пациентов с артериальной гипертензией получены следующие группы по количеству баллов по кровоточивости (табл. 2). По риску кровоточивости пациенты с АГ были разделе-

ны на три подгруппы – с низким риском (количество баллов в тесте на кровоточивость менее или равно 1 – $n = 22$), со средним риском (количество баллов в тесте на кровоточивость от 2 до 3 – $n = 48$) и с высоким риском (количество баллов в тесте на кровоточивость более 3 – $n = 40$).

Группы больных с АГ с различным риском кровоточивости были проанализированы по основным клинико-биохимическим параметрам (табл. 3).

Таблица 2

Результаты теста на кровоточивость в группе пациентов с АГ

Группы обследуемых	Баллы за кровоточивость								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Количество пациентов с АГ (чел.)	13	9	18	30	18	14	4	3	1
Группы пациентов, отличающихся по риску кровоточивости	1 подгруппа низкий риск $n = 22$		2 подгруппа средний риск $n = 48$		3 подгруппа высокий риск $n = 40$				

Таблица 3

Клинико-биохимические показатели и параметры гемостаза в группах больных с АГ, отличающихся по риску кровоточивости ($M \pm m$)

Показатели	1-я подгруппа, низкий риск, $n = 22$	2-я подгруппа, средний риск, $n = 48$	3-я подгруппа, высокий риск, $n = 40$	$p =$
1	2	3	4	5
Возраст, годы	$56,36 \pm 1,45$	$56,10 \pm 1,51$	$58,50 \pm 1,75$	$P_{1-2} 0,9$ $P_{1-3} 0,351$ $P_{2-3} 0,3$
Пол (чел.)	Ж – 15 М – 7	Ж – 33 М – 15	Ж – 28 М – 12	$P_{1-2} 0,566$ $P_{1-3} 0,874$ $P_{2-3} 0,366$
Курение (%)	8,3	14,8	5	$P_{1-2} 0,05$ $P_{1-3} 0,36$ $P_{2-3} 0,001$
Частота потребления алкоголя (%) 0 – нет 1 – 2-3 раза в год 2 – 2-3 раза в месяц 3 – несколько раз в неделю	33,3 41,7 16,7 8,3	28,3 36,9 34,8 0	35,9 35,9 27,5 0	$P_{1-2} 0,810$ $P_{1-3} 0,871$ $P_{2-3} 0,566$
Индекс массы тела ($кг/м^2$)	$34,69 \pm 1,3$	$29,85 \pm 0,59$	$31,56 \pm 0,64$	$P_{1-2} 0,001$ $P_{1-3} 0,023$ $P_{2-3} 0,055$
Пролапс митрального клапана (%)	2,9	6,7	30	$P_{1-2} 0,05$ $P_{1-3} 0,001$ $P_{2-3} 0,01$
Дополнительная хорда левого желудочка (%)	6,7	5,7	13,3	$P_{1-2} 0,561$ $P_{1-3} 0,015$ $P_{2-3} 0,01$
Нефроптоз (%)	2,6	13,6	14,3	$P_{1-2} 0,001$ $P_{1-3} 0,001$ $P_{2-3} 0,872$

Продолжение табл. 3				
1	2	3	4	5
Сифонопатии (%)	38,1	47,4	54,5	P ₁₋₂ 0,07 P ₁₋₃ 0,05 P ₂₋₃ 0,320
Аномалии развития почек (%)	21,1	23,8	31,8	P ₁₋₂ 0,863 P ₁₋₃ 0,04 P ₂₋₃ 0,05
ЧСС (уд./мин)	67,1 ± 2,35	66,6 ± 2,64	73,2 ± 1,68	P ₁₋₂ 0,896 P ₁₋₃ 0,035 P ₂₋₃ 0,038
Нарушения ритма сердца (%)	18,2	23,1	37,5	P ₁₋₂ 0,732 P ₁₋₃ 0,01 P ₂₋₃ 0,03
Нарушения проводимости (%)	77,3	77,1	79,5	P ₁₋₂ 0,837 P ₁₋₃ 0,654 P ₂₋₃ 0,683
Общий холестерин, мг/дл	202,89 ± 7,69	212,13 ± 5,44	209,07 ± 7,04	P ₁₋₂ 0,332 P ₁₋₃ 0,556 P ₂₋₃ 0,728
Холестерин ЛПВП, мг/дл	51,39 ± 2,38	55,33 ± 1,7	52,18 ± 1,75	P ₁₋₂ 0,186 P ₁₋₃ 0,789 P ₂₋₃ 0,2
Триглицериды, мг/дл	191,21 ± 17,96	144,34 ± 9,98	156,66 ± 14,83	P ₁₋₂ 0,029 P ₁₋₃ 0,145 P ₂₋₃ 0,48
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,21 ± 0,38	5,71 ± 0,11	5,99 ± 0,15	P ₁₋₂ 0,21 P ₁₋₃ 0,527 P ₂₋₃ 0,125
Общий белок, г/л	67,84 ± 1,05	69,38 ± 0,82	68,32 ± 0,76	P ₁₋₂ 0,256 P ₁₋₃ 0,707 P ₂₋₃ 0,349
Альбумин, г/л	39,35 ± 1,05	38,6 ± 1,01	41,4 ± 0,66	P ₁₋₂ 0,64 P ₁₋₃ 0,159 P ₂₋₃ 0,06
АЛТ, У/л	26,14 ± 2,84	22,64 ± 1,98	23,82 ± 1,88	P ₁₋₂ 0,317 P ₁₋₃ 0,484 P ₂₋₃ 0,665
АСТ, У/л	22,43 ± 1,66	21,62 ± 1,25	22,35 ± 1,22	P ₁₋₂ 0,698 P ₁₋₃ 0,973 P ₂₋₃ 0,673
ГГТП, У/л	61,90 ± 16,53	23,82 ± 2,94	30,71 ± 7,35	P ₁₋₂ 0,048 P ₁₋₃ 0,11 P ₂₋₃ 0,33
ЩФ, У/л	177,23 ± 20,55	172,65 ± 7,67	164,18 ± 11,69	P ₁₋₂ 0,837 P ₁₋₃ 0,588 P ₂₋₃ 0,541
АМК, У/л	39,25 ± 5,41	38,0 ± 5,0	53,11 ± 5,99	P ₁₋₂ 0,92 P ₁₋₃ 0,118 P ₂₋₃ 0,448
Общий билирубин, мкмоль/л	11,73 ± 0,87	11,87 ± 0,61	12,14 ± 0,75	P ₁₋₂ 0,892 P ₁₋₃ 0,725 P ₂₋₃ 0,785
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,4 ± 0,73	6,47 ± 0,46	5,55 ± 0,53	P ₁₋₂ 0,927 P ₁₋₃ 0,349 P ₂₋₃ 0,198
Тимоловая проба, ед.	1,28 ± 0,2	0,99 ± 0,14	1,37 ± 0,35	P ₁₋₂ 0,254 P ₁₋₃ 0,833 P ₂₋₃ 0,338

Продолжение табл. 3				
1	2	3	4	5
Мочевая кислота, мг/дл	402,4 ± 23,8	348,0 ± 11,9	365,6 ± 10,4	P ₁₋₂ 0,05 P ₁₋₃ 0,107 P ₂₋₃ 0,27
Креатинин, мкмоль/л	80,95 ± 3,82	76,69 ± 1,79	77,56 ± 1,88	P ₁₋₂ 0,323 P ₁₋₃ 0,374 P ₂₋₃ 0,739
Мочевина, ммоль/л	5,0 ± 0,4	4,65 ± 0,25	5,11 ± 0,23	P ₁₋₂ 0,469 P ₁₋₃ 0,797 P ₂₋₃ 0,176
Железо сыворотки, мкмоль/л	17,23 ± 1,88	18,06 ± 2,49	18,40 ± 1,65	P ₁₋₂ 0,796 P ₁₋₃ 0,658 P ₂₋₃ 0,911
ОЖСС, мг/дл	52,2 ± 0,3	54,18 ± 1,15	57,77 ± 3,77	P ₁₋₂ 0,186 P ₁₋₃ 0,201 P ₂₋₃ 0,399
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ² , сек	14,15 ± 0,24	16,36 ± 0,08	18,18 ± 0,1	P ₁₋₂ 0,0001 P ₁₋₃ 0,0001 P ₂₋₃ 0,0001
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10 ⁶ , сек	43,50 ± 0,64	48,25 ± 0,24	53,88 ± 0,39	P ₁₋₂ 0,0001 P ₁₋₃ 0,0001 P ₂₋₃ 0,0001
Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), сек	6,53 ± 0,11	6,83 ± 0,04	8,05 ± 0,05	P ₁₋₂ 0,003 P ₁₋₃ 0,0001 P ₂₋₃ 0,0001
ЛТА физиол., сек	6,87 ± 0,06	7,1 ± 0,3	7,6 ± 0,1	P ₁₋₂ 0,032 P ₁₋₃ 0,01 P ₂₋₃ 0,402
Максимальная свертывающая активность (МА), %	98,5 ± 1,02	99,37 ± 0,56	99,73 ± 0,58	P ₁₋₂ 0,424 P ₁₋₃ 0,264 P ₂₋₃ 0,668
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	2,25 ± 0,085	2,33 ± 0,064	2,46 ± 0,088	P ₁₋₂ 0,458 P ₁₋₃ 0,091 P ₂₋₃ 0,224
Протромбиновое индекс, %	97,9 ± 1,29	99,33 ± 0,77	97,1 ± 0,76	P ₁₋₂ 0,35 P ₁₋₃ 0,543 P ₂₋₃ 0,04
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,033 ± 0,018	1,014 ± 0,011	1,044 ± 0,011	P ₁₋₂ 0,385 P ₁₋₃ 0,61 P ₂₋₃ 0,071
РКФМ, г/л	0,093 ± 0,003	0,121 ± 0,021	0,097 ± 0,003	P ₁₋₂ 0,192 P ₁₋₃ 0,361 P ₂₋₃ 0,258
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин.	14,59 ± 2,31	13,38 ± 1,38	16,58 ± 1,69	P ₁₋₂ 0,637 P ₁₋₃ 0,489 P ₂₋₃ 0,142
Фибриноген, г/л	3,94 ± 0,17	4,17 ± 0,12	4,42 ± 0,15	P ₁₋₂ 0,291 P ₁₋₃ 0,048 P ₂₋₃ 0,210
Антитромбин III, %	102,4 ± 4,07	107,35 ± 3,06	110,95 ± 3,67	P ₁₋₂ 0,336 P ₁₋₃ 0,125 P ₂₋₃ 0,450
Волчаночный антикоагулянт, усл. Ед.	1,02 ± 0,019	1,02 ± 0,012	1,02 ± 0,011	P ₁₋₂ 0,544 P ₁₋₃ 0,851 P ₂₋₃ 0,594
Количество эритроцитов, x10 ¹² /л	4,78 ± 0,093	5,40 ± 0,76	4,66 ± 0,072	P ₁₋₂ 0,424 P ₁₋₃ 0,316 P ₂₋₃ 0,339

Окончание табл. 3				
1	2	3	4	5
Уровень гемоглобина, г/л	141,59 ± 2,92	136,71 ± 1,88	140,69 ± 2,02	P ₁₋₂ 0,157 P ₁₋₃ 0,797 P ₂₋₃ 0,154
Цветовой показатель	0,89 ± 0,012	0,87 ± 0,009	0,90 ± 0,007	P ₁₋₂ 0,613 P ₁₋₃ 0,343 P ₂₋₃ 0,091
СОЭ, мм/ч	16,41 ± 2,15	16,88 ± 1,39	16,85 ± 1,51	P ₁₋₂ 0,857 P ₁₋₃ 0,866 P ₂₋₃ 0,484
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	211,55 ± 8,44	213,6 ± 7,41	206,68 ± 9,07	P ₁₋₂ 0,855 P ₁₋₃ 0,696 P ₂₋₃ 0,552
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	6,52 ± 0,32	6,46 ± 0,27	6,59 ± 0,28	P ₁₋₂ 0,874 P ₁₋₃ 0,875 P ₂₋₃ 0,730
Длительность кровотечения, мин	1,74 ± 0,1	1,92 ± 0,12	1,97 ± 0,07	P ₁₋₂ 0,285 P ₁₋₃ 0,084 P ₂₋₃ 0,753
Скорость свертывания, мин	5,05 ± 0,18	5,18 ± 0,23	5,44 ± 0,29	P ₁₋₂ 0,266 P ₁₋₃ 0,123 P ₂₋₃ 0,484
Поляризуемость эритроцитов при 10 ⁶ Гц [M ³] (E-15)	0,511 ± 0,004	0,459 ± 0,001	0,423 ± 0,002	P ₁₋₂ 0,0001 P ₁₋₃ 0,0001 P ₂₋₃ 0,0001
Индекс деструкции Eг при 10 ⁶ Гц, %	0	0	3,77 ± 0,39	-
Индекс деструкции Eг при 5×10 ⁵ Гц, %	0	0	3,26 ± 0,47	-
Индекс деструкции Eг при 10 ⁵ Гц, %	0	1,73 ± 0,39	2,79 ± 0,43	P ₂₋₃ 0,0001
Индекс деструкции Eг при 5×10 ⁴ Гц, %	0	1,33 ± 0,06	2,87 ± 0,12	P ₂₋₃ 0,0001
Индекс агрегации Eг, усл. ед.	0,63 ± 0,008	0,63 ± 0,006	0,64 ± 0,006	P ₁₋₂ 0,959 P ₁₋₃ 0,678 P ₂₋₃ 0,656

Анализ групп пациентов с АГ, отличающихся по риску по кровоточивости, показал, что они сопоставимы по возрасту, полу. Меньшее число курильщиков выявлено среди пациентов 3 подгруппы ($p < 0,001$). По стилю потребления алкоголя (в том числе, в прошлом) подгруппы в целом значимо не различались, однако, следует отметить преобладание лиц редко употребляющих спиртные напитки среди обследуемых с повышенным риском кровоточивости. Индекс массы тела оказался наибольшим среди пациентов с низким риском кровоточивости ($p = 0,001-0,023$). Вместе с тем, у пациентов с высоким риском чаще выявлялись стиг-

мы дисэмбриогенеза (пролапс митрального клапана, дополнительная хорда левого желудочка, нефроптоз, аномалии развития почек, перегибы в области желчного пузыря и др.) ($p = 0,001-0,05$). У этих же пациентов оказалась выше частота сердечных сокращений, чаще встречались нарушения ритма и проводимости ($p = 0,01-0,038$).

По большей части показателей липидного профиля, уровню печеночных проб, показателей, отражающих пуриновый обмен, функцию почек группы достоверно не различались. Лишь уровень триглицеридов, ГТТ, мочевой кислоты у пациентов 1 подгруппы оказался выше, чем в третьей ($p = 0,29-0,05$).

Параметры общего анализа крови у пациентов различных подгрупп не различались, вместе с тем, длительность кровотечения у лиц с высоким риском оказалась несколько больше, а уровень тромбоцитов ниже, хотя уровня достоверности данные показатели не достигали. Можно предположить наличие у данных пациентов дизагрегационной тромбоцитопатии, предполагающей нарушение агрегации с различными типами индукторов при сохранении уровня тромбоцитов в пределах референтных значений.

Исследование гемостаза позволило выявить высокодостоверное увеличение гемолитат-агрегационного теста в различных разведениях, скорости лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации (в том числе, физиологической) в подгруппах по мере нарастания риска кровоточивости ($p = 0,0001-0,032$). Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация отражает суммарный ответ клеток крови, замедление ее свидетельствует о клинически значимой кровоточивости [8]. Протромбиновый индекс оказался достоверно ниже в подгруппе с высоким риском кровоточивости по сравнению с таковым в подгруппе со средним риском ($p = 0,04$), а международное нормализованное отношение имело тенденцию к увеличению. У больных с высоким риском кровоточивости уровень фибриногена достоверно выше, чем в подгруппе больных с низким риском ($p = 0,048$).

Исследование параметров эритроцитов позволило выявить достоверное снижение поляризуемости клеток при частоте 10^6 Гц от подгруппы с низким к подгруппе с высоким риском кровоточивости ($p < 0,0001$). Это свидетельствует о значительно сниженных адаптационных возможностях клеток красной крови у пациентов с высоким риском кровоточивости. Данные результаты хорошо согласуются с повышенным гемолизом эритроцитов на разных частотах (индекс деструкции), который не отмечен в под-

группе с низким риском, возникал на частотах 10^5 , 5×10^4 Гц у пациентов со средним риском и выявлялся на всех частотах в подгруппе с высоким риском кровоточивости. Повышенный гемолиз – свидетельство сниженной резистентности клеток при воздействии стрессов различной интенсивности, моделью которых служат различные частоты неоднородного переменного электрического поля [3].

Косвенные признаки наличия тромбоцитопатии, сниженная резистентность клеток красной крови у пациентов с высоким риском кровоточивости позволяют наличие дисплазии соединительной ткани, проявлениями которой являются мембранопатии [7].

Таким образом, в подгруппе лиц с высоким риском кровоточивости достоверно чаще выявлялись проявления дисплазии соединительной ткани в виде стигм дисэмбриогенеза, к которым следует отнести и мембранопатию (вероятную кардиомиопатию, тромбоцитопатию, эритроцитопатию со сниженной резистентностью эритроцитов). У таких пациентов можно предположить наличие и мембранных нарушений гепатоцитов (в виде синдрома Жильбера), что предполагает конкурентный характер метаболизма целого ряда соединений и повышает риск кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией [2, 16].

Дискриминирующие значения наиболее значимых параметров гемостаза, эритроцитов для дифференцирования нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией представлены в табл. 4. По данным таблицы следует, что наиболее точное дискриминирование риска обеспечивают показатели гемолитат-агрегационного теста в различных разведениях, поляризуемость эритроцитов, в меньшей степени – лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация и уровень фибриногена.

Таблица 4

Дискриминирующие значения параметров гемостаза, эритроцитов у больных с артериальной гипертензией с различным риском развития нарушений первичного гемостаза и кровоточивости

Показатели гемостаза, эритроцитов	1-я подгруппа (низкий риск), n = 22	2-я подгруппа (средний риск), n = 48	3-я подгруппа (высокий риск), n = 40
Гемолитат-агрегационный тест (ГАТ) 10^2 , сек	13,02 – 15,27	15,81 – 16,91	17,55 – 18,79
Гемолитат-агрегационный тест (ГАТ) 10^6 , сек	40,48 – 46,52	46,56 – 49,94	51,42 – 56,32
Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), сек	6,04 – 7,03	6,53 – 7,13	7,71 – 8,38
Фибриноген, г/л	3,14 – 4,74	3,33 – 5,00	3,41 – 5,42
Поляризуемость $[m^3] 10^6$ Гц	$0,491 \cdot 10^{-15}$ – $0,531 \cdot 10^{-15}$	$0,450 \cdot 10^{-15}$ – $0,468 \cdot 10^{-15}$	$0,408 \cdot 10^{-15}$ – $0,436 \cdot 10^{-15}$

Таблица 5

Корреляции степени риска кровоточивости у больных с АГ с клинико-биохимическими показателями, параметрами гемостаза, эритроцитов

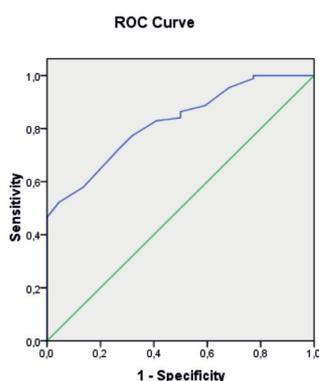
Клинико-биохимические показатели	Возраст (лет)	Вес в настоящее время (кг)	Индекс массы тела (кг/м ²)	ГТП, У/л	Триглицериды, мг/дл	Фибриноген, г/л
Степень риска кровоточивости	0,187 (0,05)	-0,214 (0,032)	-0,279 (0,005)	-0,399 (0,035)	-0,216 (0,025)	0,240 (0,011)
Показатели гемостаза эритроцитов	ГАТх10 ² , с.	ГАТх10 ⁶ , с.	ЛТА, с.	Поляризуемость [м ³]х10 ⁶ Гц	Индекс деструкции 10 ⁶ Гц (%)	Индекс деструкции 5х10 ⁴ Гц (%)
Степень риска кровоточивости	0,91 (0,0001)	0,867 (0,0001)	0,814 (0,0001)	-0,921 (0,0001)	0,751 (0,001)	0,825 (0,001)

Примечание. В круглых скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции.

Таблица 6

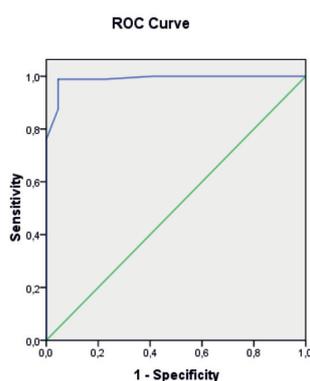
Результаты анализа ROC кривых показателей гемостаза, эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией по прогнозированию риска кровоточивости

Показатели гемостаза	Площадь (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал		Специфичность, (%)	Чувствительность, (%)
				Нижняя граница	Верхняя граница		
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ)х10 ² , с.	0,989	0,009	0,000	0,000	1,000	98,9	95,5
Гемолизат-агрегационный тест (ГАТ)х10 ⁶ , с.	0,952	0,021	0,000	0,912	0,993	89,8	90,9
Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (ЛТА), с.	0,823	0,043	0,000	0,739	0,908	95,5	96,6
Поляризуемость эритроцитов при 10 ⁶ Гц [м ³]	0,999	0,001	0,000	0,000	1,000	95,5	98
Фибриноген, г/л	0,649	0,063	0,032	0,524	0,773	86,4	55,7
Индекс инактивации тромбина (ИИТ)	0,600	0,065	0,148	0,472	0,728	64,8	40,9
РКФМ, г/л	0,594	0,064	0,174	0,468	0,720	54,5	42
Антитромбин III, %	0,584	0,064	0,222	0,459	0,710	62,5	40,9
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,520	0,074	0,771	0,375	0,665	40,9	37,5
Протромбиновое время, индекс, %	0,514	0,074	0,834	0,369	0,659	61,4	59
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин.	0,503	0,067	0,961	0,373	0,634	54,5	40,9
Время достижения максимальной свертывающей активности (Т ₂) мин.	0,500	0,069	1,000	0,365	0,635	50	50
Волчаночный антикоагулянт	0,478	0,076	0,761	0,330	0,627	64,6	57,1
Количество тромбоцитов, х10 ⁹ /л	0,531	0,066	0,673	0,401	0,660	58,2	58
Длительность кровотечения, мин.	0,580	0,071	0,271	0,440	0,720	64	50
Время свертывания, мин	0,516	0,064	0,830	0,389	0,642	60	53,3



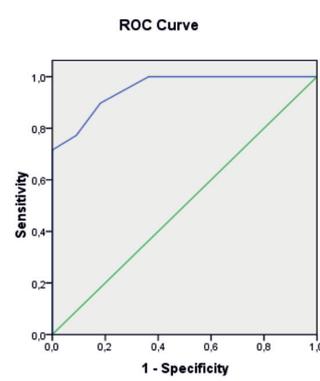
Diagonal segments are produced by ties.

GAT 102 AUC 0.989



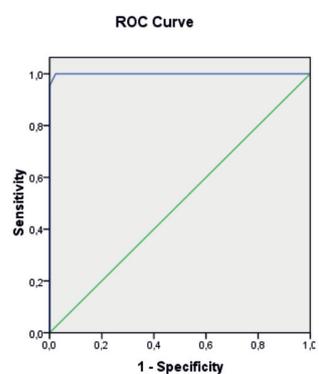
Diagonal segments are produced by ties.

GAT 106 AUC 0.952



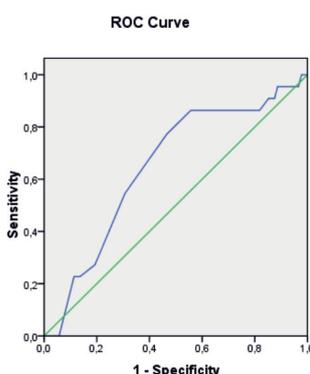
Diagonal segments are produced by ties.

JTA AUC 0.823



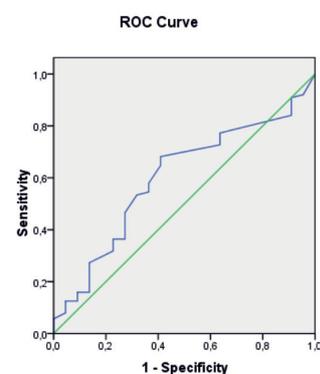
Diagonal segments are produced by ties.

*Поляризуемость
на 10⁶ Гц AUC 0.999*



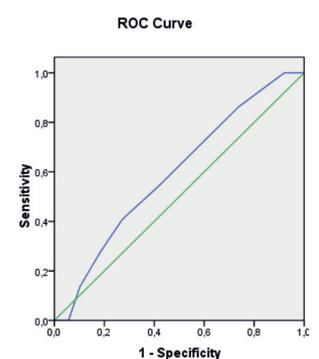
Diagonal segments are produced by ties.

Фибриноген AUC 0.649



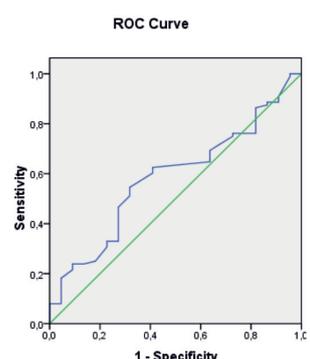
Diagonal segments are produced by ties.

ИИТ AUC 0,600



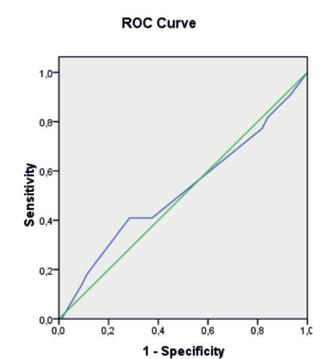
Diagonal segments are produced by ties.

РКФМ AUC 0,594



Diagonal segments are produced by ties.

Антитромбин III AUC 0.584



Diagonal segments are produced by ties.

МНО AUC 0,520

Кривые ROC для параметров гемостаза в прогнозировании риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией

Данные анализа корреляций степени риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией с данными клинико-биохимического обследования, параме-

трами гемостаза, эритроцитов представлены в табл. 5. Установлены прямые ассоциации степени риска кровоточивости с возрастом пациентов и обратные – с весом, липид-

ными показателями, печеночными ферментами. Высокодостоверные сильные связи риска кровоточивости с показателями гемостаза подтверждают значимость показателей лейцитарно-тромбоцитарной агрегации и гемолизат-агрегационного теста в развитии нарушений первичного гемостаза. Обратные корреляции степени риска кровоточивости с поляризуемостью эритроцитов на частоте 10^6 Гц и обратные с уровнем гемолиза клеток (индекс деструкции) на высоких (10^6 Гц) и низких (5×10^4 Гц) частотах предполагает определенную роль клеток красной крови в развитии данных нарушений.

У пациентов с артериальной гипертензией проведен анализ параметров гемостаза, эритроцитов с точки зрения определения риска кровоточивости с помощью построения ROC кривых (табл. 6), рисунок. Анализ проводился в соответствии с непараметрическим предположением с принятием нулевой гипотезы: истинное значение площади = 0,5, с асимптотическим 95% доверительным интервалом.

Из данных таблицы видно, что наиболее точное прогнозирование результата по риску кровоточивости обеспечивается такими показателями гемостаза, как гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10^2 (AUC 0,989), гемолизат-агрегационный тест (ГАТ) 10^6 (AUC 0,952), лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (AUC 0,823) и поляризуемость мембран эритроцитов при 10^6 Гц (AUC 0,999). Значительно меньше точность определения склонности к кровоточивости по таким параметрам, как уровень фибриногена (AUC 0,649), индекс инактивации тромбина (AUC 0,600), РКФМ (AUC 0,594), антитромбин III (AUC 0,584), длительности кровотечения (AUC 0,580). Остальные параметры имеют площадь под кривой близкую к нулевой степени прогнозирования.

Результаты оценки комплексного применения параметров гемостаза, эритроцитов для выявления нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артери-

альной гипертензией сравнению с данными шкалы HAS-BLED на выявление риска кровоточивости представлены в табл. 7.

Ниже приведены вычисления основных характеристик метода по Гринхальх Т. [4].

Чувствительность
 $40 : (36 + 8) \times 100\% = 90,9\%$

Специфичность
 $90 : (82 + 8) \times 100\% = 100\%$

Прогностическая ценность «+» результата метода

$44 : (36 + 8) \times 100\% = 100\%$

Прогностическая ценность «-» результата метода

$82 : (82 + 4) \times 100\% = 95,3\%$

Индекс точности
 $(36 + 82) / (36 + 8 + 4 + 82) \times 100\% = 90,8\%$

Они демонстрируют достаточно высокие значения чувствительности (90,9%) и специфичности (100%), прогностической ценности положительного (100%) и отрицательного результата (95,3%), а также индекса точности (90,8%). Комплексный подход приобретает особую ценность в оценке безопасности проводимой терапии пациентов с артериальной гипертензией.

Заключение

Таким образом, использование параметров гемостаза, эритроцитов для выявления нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией позволяет сделать следующие выводы:

– среди пациентов с артериальной гипертензией с низким риском кровоточивости преобладали лица с компонентами метаболического синдрома с признаками диффузной патологии печени, нарушениями пуринового обмена;

– среди пациентов с АГ со средним и особенно высоким риском кровоточивости преимущественно оказались лица с признаками дисплазии соединительной ткани, проявлениями которой являются мембранопатии (в том числе, тромбоцитопатии, эритроцитопатии);

Таблица 7

Результаты оценки комплексного применения параметров гемостаза, эритроцитов для выявления нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией сравнению с данными шкалы HAS-BLED на выявление риска кровоточивости

Результаты комплекса параметров гемостаза, эритроцитов	Результаты шкалы HAS-BLED	
	Высокий риск n = 40 случаев	Низкий риск n = 90 случаев
Высокий риск n = 44 случаев	Истинно положительный высокий риск n = 36	Ложно положительный низкий риск n = 8
Низкий риск n = 86 случаев	Ложно отрицательный высокий риск n = 4	Истинно положительный низкий риск n = 82

– наиболее значимыми в выявлении нарушений первичного гемостаза и определении риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией оказались гемолизат-агрегационный тест в различных разведениях (для ГАТ 10^2 AUC 0,989, для ГАТ 10^6 AUC 0,952), лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация (AUC 0,823) и поляризуемость эритроцитов на частоте 10^6 Гц (AUC 0,999);

– определены дискриминирующие значения вышеописанных показателей для различных рисков кровоточивости;

– установлены показатели чувствительности (90,9%), специфичности (100%), прогностической ценности положительного (100%) и отрицательного результата (95,3%), индекса точности (90,8%) комплексного использования показателей гемостаза и эритроцитов при выявлении нарушений первичного гемостаза и риска кровоточивости у пациентов с артериальной гипертензией.

Список литературы

1. Воробьева Н.М. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты // РМЖ Кардиология. – 2014. – № 12. – С. 916-921.
2. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / [Калинин А.В. и др.]; под ред. А.В. Калинина и А.И. Хазанова. – Москва: Миклош, 2006. – 602 с.
3. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурыманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н., Бурак Г.А., Курилович С.А., Громов А.А. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. – Новосибирск: Изд-во «ЦЭРИС», 2011. – 172 с.
4. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 240 с.
5. Громов А.А. Показатели гемостаза при ювенильном ревматоидном артрите в зависимости от степени активности воспалительного процесса // Педиатрия. – 1999. – № 4. – С. 14-18.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК (четвертый пересмотр). Москва, 2010 // Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26.
7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
8. Клиническая лабораторная аналитика. Том III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. Под редакцией В.В. Меньшикова. – М.: Лабпресс, – 2000. – 384 с.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. – М.: МЕДпресс-информ. – 2015. – 440 с.
10. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719-47.
11. Copenhaver B.R., Hsia A.W., Merino J.G., et al. (October 2008). «Racial differences in microbleed prevalence in primary intracerebral hemorrhage». Neurology 71 (15): 1176-82. DOI:10.1212/01.wnl.0000327524.16575.ca. PMID 18838665.
12. Gorog D.A., Fuster V. Platelet Function Tests in Clinical Cardiology. Unfulfilled Expectations // JACC. 2013. Vol. 61, No. 21, P. 2115-2129.
13. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am. J. Hypertens. 2000; 13 (1 Pt 2):3S-10S.
14. MacMahon S., Neal B., Chapman, N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Am. J. Hypertens. 2000; 12:14S-22S.
15. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R., de Vos C.B., Crjns H.J., Lip GY.A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010 Nov;138(5):1093-100.
16. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, № 26. – P. 2829-2831.
17. Seshasai S.R., Wijesuriya S., Sivakumaran R., Nethercott S., Erqou S., Sattar N., Ray K.K. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 13, No 172(3). – P. 209-216.
18. Udaya S. Tantry, Laurent Bonello, Daniel Aradi, Matthew J. Price, Young-Hoon Jeong, Dominick J. Angiolillo, Gregg W. Stone, Nick Curzen, Tobias Geisler, Jurrien ten Berg, Ajay Kirtane, Jolanta Siller-Matula, Elisabeth Mahla, Richard C. Becker, Deepak L. Bhatt, Ron Waksman, Sunil V. Rao, Dimitrios Alexopoulos, Rossella Marcucci Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding // Journal of the American College of Cardiology. 2013. Vol. 62, № 24, P. 2261-2273.