

**Хакимова Регина Айратовна**

**Суточный ритм артериального давления и особенности системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии**

14.01.04- внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор  
**Мирсаева Гульчагра Ханифовна**

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор  
**Фазлыев Марат Мадарисович**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Сигитова Ольга Николаевна**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Никуличева Валентина Ивановна**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Защита состоится «13» марта 2012 г. В «10» часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 450000, г.Уфа, ул.Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ по адресу: 450000, г.Уфа, ул.Ленина, 3.

Автореферат разослан «10» февраля 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Мирсаева Г.Х.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу широко распространенных заболеваний и представляет самую частую хроническую патологию, с которой сталкиваются врачи общей практики. Частота ее превышает 20% среди взрослого населения в развитых странах, а у людей старше 65 лет она достигает 50% и более [А.В. Фоякин, 2007].

Высокая заболеваемость, значительная распространенность, высокая частота осложнений, приводящих к длительной госпитализации, ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных объясняет большую социальную значимость АГ и тот интерес, который проявляют к ее изучению, как представители теоретических дисциплин, так и клиницистов [Е.Е. Гогин, 2004; В.И. Бурцев, 2005]. В последние десятилетия достигнуты несомненные успехи в первичной диагностике, лечении и профилактике АГ. Сегодня не вызывает сомнений факт, что своевременная и адекватная антигипертензивная терапия способна предотвратить развитие тяжелых сосудистых мозговых осложнений.

В настоящее время активно изучается ценность определения показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) в возникновении мозговых осложнений у пациентов с АГ [Е.И. Чазов, 2005; Ж.Д. Кобалава, 2009]. По данным многих исследователей отсутствие или недостаточное снижение АД в ночное время, ассоциируется с повышенным риском поражения органов-мишеней [А.В. Грачев, 2000; Н.А. Зелвеян и соав., 2001; Е.В. Шляхто, А.О. Конради, 2002]. Продемонстрировано существенное увеличение числа цереброваскулярных осложнений у больных АГ с ночным снижением менее 10% [Ю.В.Котовская, 2002]. И хотя данной проблеме посвящено значительное число исследований, однако, в литературе встречается мало работ, посвященных изучению течения АГ после перенесенного инсульта.

Большое внимание при изучении механизмов прогрессирования АГ уделяется нарушениям в системе гемостаза, нередко ведущим к развитию тромбозов и тромбогеморрагий [О.В.Бугун, 2008]. Исследования ряда авторов свидетельствуют о значительных и многообразных изменениях тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных АГ [В.Б. Воробьев и др., 2004; Л.Н. Мингазетдинова и др., 2004; А.Г. Самохин 2007; А.Н. Мамаев и др., 2007; М.Ю. Жук и др., 2003; Petrak O. et al., 2006], которые увеличивают степень тяжести заболевания за счет сосудистых катастроф и повышают риск внезапной смерти. Одним из грозных осложнений АГ является геморрагический инсульт (ГИ), который часто приводит к летальному исходу, инвалидности, существенному ухудшению качества жизни выживших.

Установлено, что большое значение в развитии цереброваскулярных катастроф имеет дисбаланс в состоянии свертывающей и противосвертывающей систем [Н.Н. Грицай, 2006]. Важнейшим пусковым моментом дизрегуляции гемостаза считают нарушение структуры и функции эндотелия [З.С.Баркаган, Г.И. Костюченко, 2006; М.А. Домашенко, 2006].

В литературе имеются лишь единичные сообщения по изучению системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией, перенесших ГИ, при этом все имеющиеся сообщения касаются исследований в остром ГИ. Так, одни авторы показали гиперкоагуляцию крови [В.И. Максимов, Л.Л. Лукасевич, 1986; В.И. Шмырев и др., 2001; Л.А. Чиныбаева, 2004; Catharina J.M., Frijns et al., 2002; И.А. Щукин, 2007], обусловленную активацией тромбоцитарного звена гемостаза и депрессией фибринолиза, а другими [М.М.Одинак и др., 2003] выявлена тенденция к гипокоагуляции. В то же время в литературе отсутствуют сведения, касающиеся состояния системы гемостаза у больных в динамике после перенесенного геморрагического инсульта с оценкой риска развития возможных повторных сосудистых катастроф.

Таким образом, представляется необходимым дальнейшее изучение особенностей течения АГ с оценкой уровня ночного АД у пациентов с АГ в различные периоды после перенесенного ГИ, с обоснованием необходимости коррекции не только собственно артериальной гипертензии, но и ассоциированных гемостазиологических и эндотелиальных нарушений.

**Цель исследования.** Оценить выраженность суточного ритма артериального давления и установить характер изменений различных звеньев системы гемостаза, маркеров дисфункции эндотелия у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить структуру степени артериальной гипертензии у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды геморрагического инсульта и провести сравнительный анализ показателей суточного ритма артериального давления в зависимости от давности перенесенного геморрагического инсульта.
2. Изучить динамику изменений сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в зависимости от давности геморрагического инсульта инсульта.

3. Выявить изменения антикоагулянтной и фибринолитической систем гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта.

4. Определить уровень маркеров дисфункции эндотелия у больных с артериальной гипертензией III стадии после перенесенного геморрагического инсульта.

5. Оценить диагностическую значимость показателей системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия, дать комплекс практических рекомендаций по использованию исследуемых показателей с целью ранней диагностики патологических нарушений системы гемостаза и контроля эффективности проводимой терапии.

### **Научная новизна**

В результате проведенного сравнительного анализа суточного ритма артериального давления у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта выявлено, что у всех обследованных больных независимо от периода геморрагического инсульта наблюдаются стойкие нарушения суточного ритма АД, характеризующиеся повышением и недостаточным снижением АД в ночное время. Наиболее выраженные изменения преобладали у пациентов в резидуальном периоде геморрагического инсульта, то есть в сроки более года с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения.

Оценка системы гемостаза показала, что у больных с артериальной гипертензией III стадии независимо от давности перенесенного геморрагического инсульта имеет место активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, внутрисосудистого свертывания крови с депрессией фибринолитической и антикоагулянтной систем крови, высокие уровни маркеров тромбо- и фибринообразования. Интенсивность обнаруженных изменений зависит от давности перенесенного мозгового инсульта. Максимально выраженные нарушения системы гемостаза наблюдаются в раннем и позднем восстановительных периодах геморрагического инсульта. В резидуальном периоде отмечается тенденция к нормализации большинства параметров системы гемостаза, но, тем не менее, сохраняются явления гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов с признаками активации внутрисосудистого свертывания крови.

Установлено, что показатели, отражающие активацию тромбоцитов и внутрисосудистое свертывание крови, остаются повышенными даже, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, что дает основание предполагать наличие состояния хронической гиперкоагуляции у пациентов.

Выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся низким уровнем содержания тканевого активатора плазминогена с повышением его активности у всех обследованных больных, а также гиперпродукцией фактора Виллебранда у пациентов в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта. Диссоциация между секрецией эндотелием про- и антикоагулянтных веществ у больных в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта свидетельствует о стойком характере эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. Резкое снижение количества антигена тканевого активатора плазминогена у больных с артериальной гипертензией III в резидуальном периоде геморрагического инсульта указывает на прогрессирующий характер дисфункции эндотелия.

### **Практическая значимость**

Применение суточного мониторинга АД с оценкой его суточного ритма у больных с артериальной гипертензией III стадии после перенесенного геморрагического инсульта позволит выявить степень изменения АД в ночное время, сопоставить особенности течения АГ и внести соответствующие коррективы в лечебную тактику в зависимости от типа суточного профиля АД.

Обоснована возможность использования показателей системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия для оценки глубины сдвигов внутрисосудистого свертывания крови у больных с артериальной гипертензией III стадии, эффективности проводимой терапии в различные сроки после перенесенного ГИ и профилактики повторных сосудистых осложнений. В числе этих показателей предлагается определение РФМК и Д-димеров, уровня фибриногена, а также определение маркеров дисфункции эндотелия – фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена.

Полная и своевременная диагностика нарушений системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции позволят улучшить прогноз течения заболевания.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта имеются неблагоприятные изменения суточного ритма артериального давления. Наибольшие изменения преобладают у пациентов с артериальной гипертензией в резидуальном периоде геморрагического инсульта, то есть в сроки более года с момента возникновения острого нарушения мозгового кровообращения.
2. Вне зависимости от давности перенесенного геморрагического инсульта у больных с артериальной гипертензией III стадии наблюдается гиперкоагуляционное состояние системы гемостаза, о чем свидетельствуют изменения сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза.

3. Указанные нарушения происходят на фоне снижения антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови, повышения уровней маркеров тромбо- и фибринообразования – растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров.

4. Дисбаланс в состоянии свертывающей и противосвертывающей систем крови сопровождается эндотелиальной дисфункцией у обследованных пациентов, выраженной в значительном снижении содержания антигена ТАП при повышении его активности. Повышение активности фактора Виллебранда наряду со снижением количества тканевого активатора плазминогена у больных с АГ в раннем восстановительном периоде указывают на дизрегуляцию выработки эндотелием веществ, обладающих прокоагулянтным и атромбогенным действием, что свидетельствует о стойком характере дисфункции эндотелия у данной категории больных.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности Муниципального учреждения городская клиническая больница № 5 (г.Уфа), госпиталя Министерства внутренних дел по республике Башкортостан, поликлиники Уфимского научного центра Российской академии наук, в учебном процессе кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, кафедры терапии и общей врачебной практики Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

**Апробация работы.** Результаты исследования были представлены на II национальном конгрессе терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации» (Москва, 2007); конференции ученых Республики Башкортостан «Научный прорыв», посвященной году 450 – летия единства Башкортостана с Россией, 75-летию БГМУ, Дню Республики (Уфа, 2007); Республиканской конференции молодых ученых РБ «Медицинская наука – 2007», посвященной году единства Башкортостана с Россией, 75-летию БГМУ, Дню Республики (Уфа, 2007); Республиканской конференции молодых ученых РБ «Медицинская наука – 2008» (Уфа-2008); I съезде терапевтов Республики Башкортостан «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Уфа, 2008), IV Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2009); Всероссийском научно-образовательном форуме «Профилактическая кардиология - 2010» (Москва, 2010); заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» при ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения и социального развития Российской Федерации 16 декабря 2011 года.

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 10 работ, из них 3 в рецензируемых журналах по перечню ВАК Минобробразования РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 209 источников: 125 на русском языке, 84 иностранных. Работа содержит 10 таблиц, 16 рисунков.

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

В диссертационной работе представлены результаты комплексного клинико-биохимического и инструментального обследования 82 больных с артериальной гипертензией III стадии, находившихся на стационарном лечении в Муниципальном учреждении городская клиническая больница № 5 г. Уфа в различные периоды после перенесенного ГИ. Большинство пациентов находилось в возрастной группе от 45 до 65 лет, из них 38 (46,34 %) женщин и мужчин 44 (53,66 %). Средний возраст обследованных больных составил 59,5 лет [53,0-65,5].

Все пациенты имели верифицированный диагноз артериальной гипертензии III стадии с давностью заболевания более 5 лет, осложненной ГИ. Информацию об объеме диагностических мероприятий, особенностях клинического течения и лечения в остром периоде ГИ получали из выписных эпикризов медицинских карт стационарных больных сосудистых отделений Муниципального учреждения Городская клиническая больница (МУ ГКБ) № 21 и Муниципального учреждения Больница скорой медицинской помощи (МУ БСМП) № 22 г. Уфы, где больные лечились в остром периоде инсульта. Основными методами диагностики сосудистого события были компьютерная томография или МРТ - томография головного мозга.

Больные в зависимости от давности возникновения ГИ были разделены на три подгруппы. 1-ю подгруппу составили 28 пациентов, у которых с момента инсульта прошло от 1 до 6 месяцев (ранний восстановительный период); 2-ю подгруппу - 29 пациентов с давностью инсульта от 6 месяцев до 1 года (поздний восстановительный период); в 3-ю подгруппу вошли 25 пациентов в резидуальном периоде, у которых инсульт произошел более 1 года назад. Обследуемые пациенты в подгруппах были сопоставимы по полу, по возрасту, а также по продолжительности артериальной гипертензии.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, у которых при повторных измерениях (по рекомендациям ВОЗ) и по данным анамнеза АД колебалось в пределах до 140/90 мм.рт.ст., отсутствовали сопутствующие заболевания, влияющие на АД и систему гемостаза.

Изучение клинической картины заболевания проводилось на основании данных анамнеза, данных выписных эпикризов из медицинской карты стационарного больного, оценки соматического состояния и неврологического статуса. Исследование проводилось в комплексе с общеклиническим обследованием, которое включало измерение АД на плечевой артерии по Короткову, лабораторные методы: общий анализ крови, общий анализ мочи, пробы Нечипоренко, Зимницкого, биохимические показатели крови с определением липидного спектра, общего содержания белков, уровня глюкозы, креатинина, мочевины. Помимо клинического обследования больных в работе использовались следующие инструментальные методы исследования: 24-часовое мониторирование АД (с помощью носимого кардиорегистратора «Кардиотехника-04-АД-3»); ЭКГ и ЭХО-КГ; ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы (УЗДС МАГ); УЗИ почек; ЭЭГ; офтальмологическое обследование с осмотром глазного дна.

Исследование системы гемостаза производилось тестами, отражающих состояние всех звеньев гемостаза.

**Для оценки сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза** определяли количество тромбоцитов в периферической крови с помощью проточной цитометрии на геманализаторе “Cobas micros” (фирмы Roche Diagnostics, Швейцария). Ретракцию кровяного сгустка (РКС) определяли по методу М.А. Котовщиковой и Б.А. Кузника (1962) в модификации Е.П. Иванова (1983). Определение активности фактора Виллебранда (ФВ) проводилось набором реактивов фирмы “Dade Behring” (Германия) с использованием методики ристоцетин-кофакторной активности. При исследовании функции тромбоцитов определяли агрегацию тромбоцитов по G.V. Born (1962) и по З.А. Габбасову с соавт. (1989) на лазерном агрегометре «Viola-230-21а» (г. Москва). Проводили анализ спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (в концентрации  $0,5 \cdot 10^6$  мкмоль/л или 0,5 мкМ), коллаген (0,5 мкМ) и ристомицин (НПО «Технология-Стандарт», Барнаул).

**Оценка коагуляционного звена гемостаза** проводилась с помощью коагулометра «Астра» с использованием реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул). Определялись протромбиновое время с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) по методу Кудряшева Б.А. (1987),

тромбиновое время (ТВ) по R.M.Biggs, R.G.Macfarlane (1962) с перерасчетом в индекс, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) с вычислением индекса АПТВ по Larrieu, Wieland (1957), а также концентрация фибриногена по методу A. Clauss (1957) в модификации L. Thomas, H. Trobisch (1992).

**Также исследовалось содержание маркера внутрисосудистой активации** - растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по В.А. Елыкомову, А.П. Момоту (1987) с использованием диагностикума «РФМК-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (Барнаул).

**Определение активности физиологического антикоагулянта-антитромбина III (АТ III)** производилось методом хромогенных субстратов на анализаторе «Hitachi» (Япония) с использованием реагентов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

**Состояние системы фибринолиза** исследовали путем определения суммарной фибринолитической активности крови по методу М.А.Котовщиковой и Б.И.Кузника (1962) в модификации Е.П.Иванова (1983). Уровень антигена и показатель активности тканевого активатора плазминогена определяли иммуноферментным методом ELISA Actibind t-PA с использованием набора реактивов фирмы Technoclone (Австрия). Д – димер определяли методом латексной агглютинации с использованием моноклональных антител фирма «Dade Behring» (Германия).

Исследование проводилось при поступлении пациента в стационар до начала стандартной терапии и перед выпиской из клиники. Пробы крови для изучения гемостаза брали утром натощак из локтевой вены без шприца (самотеком) в пластиковые пробирки, содержащие 3,8 % раствора цитрата натрия (9:1). Плазму отделяли центрифугированием в соответствии с описанием В.П.Балуда и соавт. (1980).

**Статистическую обработку данных** проводили с использованием интегрированного пакета Statistica 8 for Windows фирмы StatSoft. В группах выборки оценивали следующие параметры: значения медианы, нижний и верхний квартили. Сравнительные оценки показателей независимых выборок – контрольной группы и групп пациентов различных периодов, проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскелл-Уоллиса, с расчетом критерия Н и уровня его статистической значимости (р). Значимости различий зависимых выборок (показатели до и после лечения) оценивали с использованием парного критерия Т Уилкоксона. В случаях нормального распределения и условиях равенства дисперсий применяли однофакторный дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера и оценки его статистической значимости. Для расчетов множественных различий применяли

LSD-тест Фишера с поправкой Бонферрони. Для оценки связи между показателями использовали ранговую корреляцию Спирмена и параметрическую корреляцию Пирсона.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Клиническая характеристика обследованных больных**

Все пациенты поступали в клинику с диагнозом: Артериальная гипертензия III стадии в различные сроки после перенесенного ГИ для проведения восстановительного лечения. Диагноз артериальная гипертензия верифицирован с учетом рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999), ВНОК (2004-2010).

На момент госпитализации среднее артериальное давление составило: САД  $177,6 \pm 46,1$  мм.рт.ст., ДАД  $101,9 \pm 20,2$  мм.рт.ст.

На основании анамнестических сведений, а также с учетом уровня АД, больные были распределены по степени артериальной гипертензии в соответствии с критериями ВОЗ/МОАГ (1999). Среди обследованных преобладали больные с артериальной гипертензией 2 и 3 степени (табл. 1).

**Таблица 1 - Распределение больных по степени артериальной гипертензии**

Степень АГ	Количество больных (n=82)
2 степень (160-179/100-109 мм.рт.ст.)	32 (39%)
3 степень ( $\geq 180/\geq 110$ мм.р.ст.)	50 (61%)

Продолжительность АГ наблюдалась от 5 лет до 10 лет - у 30 (36,6%), от 10 до 15 лет - у 29 (35,4%), и более 15 лет - у 23 (28%) человек. С длительностью заболевания менее 5 лет пациентов не было. Отягощенный семейный анамнез по АГ имели 55 больных (67%).

До госпитализации в стационар из 82 обследованных постоянную антигипертензивную терапию получали 54 пациентов (65,8%), из них на монотерапии находились 33 (61,2%) человека, 21 (38,8%) - на комбинации препаратов различных групп. 22 (26,8%) больных осуществляли прерывистое курсовое лечение гипотензивными препаратами, 6 человек (7,3%) не принимали лекарственные препараты, снижающие АД. Дезагрегантную терапию до поступления в стационар получали 59 пациентов (71,9%).

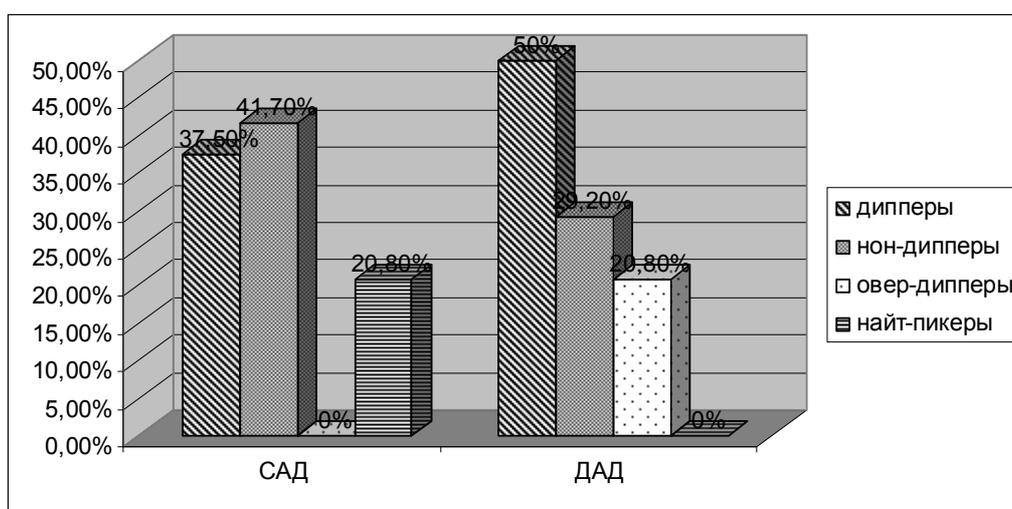
Согласно данным анамнеза и медицинской документации у всех обследуемых лиц ГИ произошел на фоне артериальной гипертензии III стадии с дополнительным повышением АД в период церебрального события. В острый период на момент развития инсульта пациенты госпитализировались в экстренном порядке в отделения интенсивной терапии МУ ГKB № 21 и МУ

БСМП № 22 г. Уфы. Диагноз ГИ выставлялся с помощью анализа неврологической клинической картины и нейровизуализационных данных (компьютерной или МРТ – томографии).

Лечение обследованных нами пациентов в стационаре проводилось по схемам, рекомендованным ВНОК (2004) в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭС) лечения больных с АГ и согласно приказу Минздравсоцразвития РФ № 534 от 2005 года «О мерах по совершенствованию организации нейрореабилитационной помощи больным с последствием инсульта и черепно-мозговой травмы».

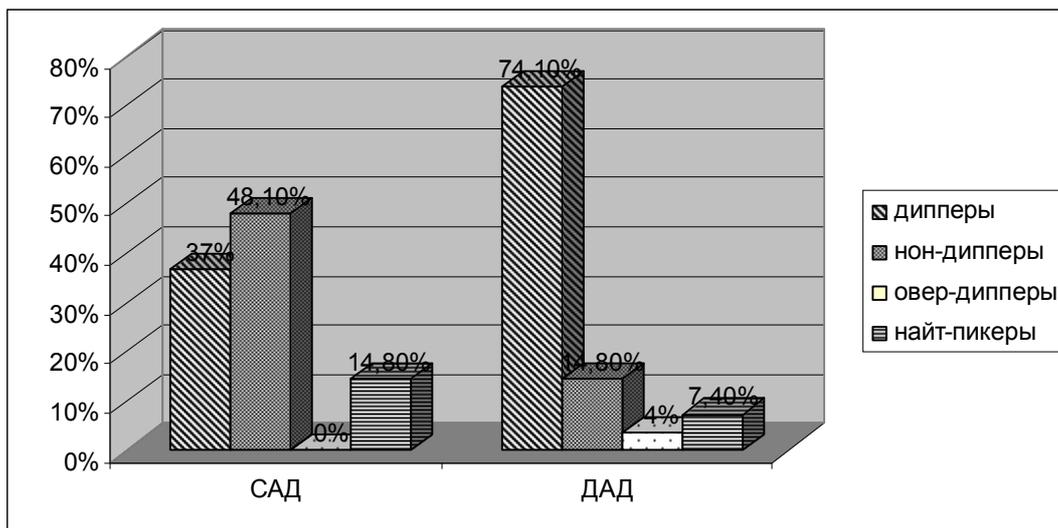
### **Данные суточного мониторинга АД у больных с артериальной гипертензией III стадии после перенесенного геморрагического инсульта**

Известно, что нарушение суточного ритма у лиц с недостаточным снижением АД ночью (нон-дипперы) является предиктором сердечно-сосудитых осложнений и ассоциируется с большой частотой инсультов и инфарктов (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., 2000). То есть, наличие нарушений циркадного ритма АД многими авторами рассматривается как маркер поражения органов-мишеней и осложненного сердечно-сосудистого прогноза. Наше исследование выявило значительно количество пациентов с повышением или недостаточным снижением АД в ночное время. Так, у обследованных 1-ой подгруппы (рис.1) выявлено, что недостаточную степень снижения ночного АД («нон-дипперы») по САД имели 10 пациентов (37,5%), по ДАД - 7 (29,2%). Больных с повышением АД в ночное время («найт-пикеров») по уровню САД было 5 (20,8%), по ДАД ни одного. Чрезвычайная степень снижения АД (овер-дипперы) по уровню ДАД отмечалась у 5 человек (20,8%)



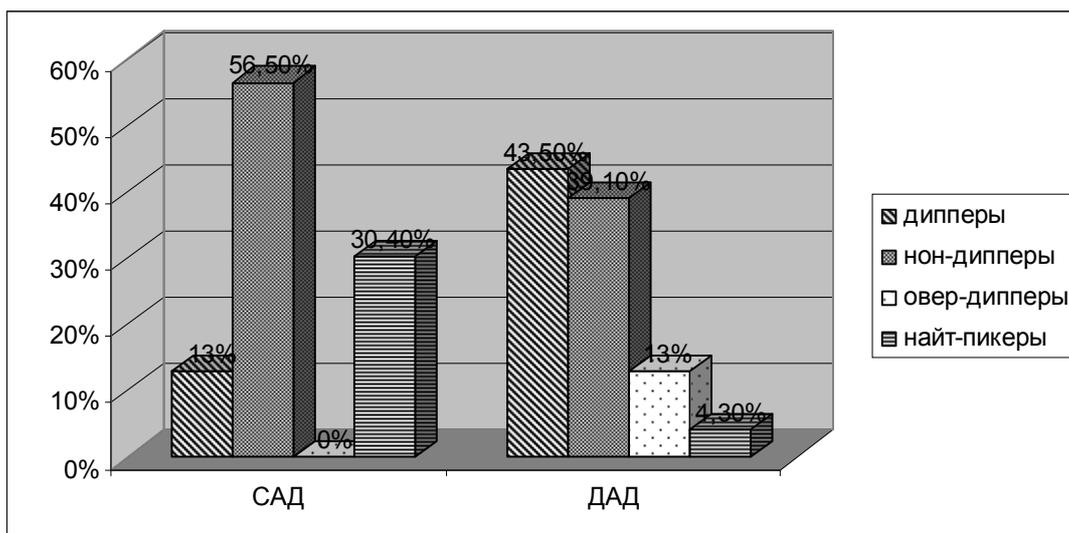
**Рисунок 1. Суточный профиль АД (по САД и по ДАД) у больных с артериальной гипертензией III стадии в раннем восстановительном периоде ГИ**

Во 2-ой группе (рис.2.) преобладали одинаковое количество больных с повышением САД («найт-пикеры») и недостаточной степенью снижения ДАД («нон-дипперы») в ночное время – по 14,8 % (по 4 человека). При этом, количество пациентов с нормальным суточным ритмом было большинство по показателям ДАД - 74,1 % (20 человека), по сравнению с показателями САД, по которым лишь 37,0 % (10 человек) относились к «дипперам».



**Рисунок 2. Суточный профиль АД (по САД и по ДАД) у больных с артериальной гипертензией III стадии в позднем восстановительном периоде ГИ.**

У обследованных пациентов 3-й подгруппы (рис.3.) отмечалась недостаточная степень снижения ночного АД («нон-дипперы») как систолического (у 13 больных (56,5%)), так и диастолического (у 9 (39,1%)).



**Рисунок 3. Суточный профиль АД (по САД и по ДАД) у больных с артериальной гипертензией III стадии в резидуальном периоде ГИ.**

Повышение АД в ночное время («найт-пикеры») наблюдалась в большинстве случаев по уровню САД – у 7 человек (30,4%). Нормальный

суточный профиль («дипперы») по показателям САД отмечен у 3 (13%), а по ДАД – у 10 человек (43,5%).

В таблице 2 показаны среднедневные, средненочные, среднесуточные значения САД и ДАД у больных с АГ III стадии в различные периоды ГИ.

**Таблица 2 – Показатели изменения АД по данным суточного мониторинга у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного ГИ**

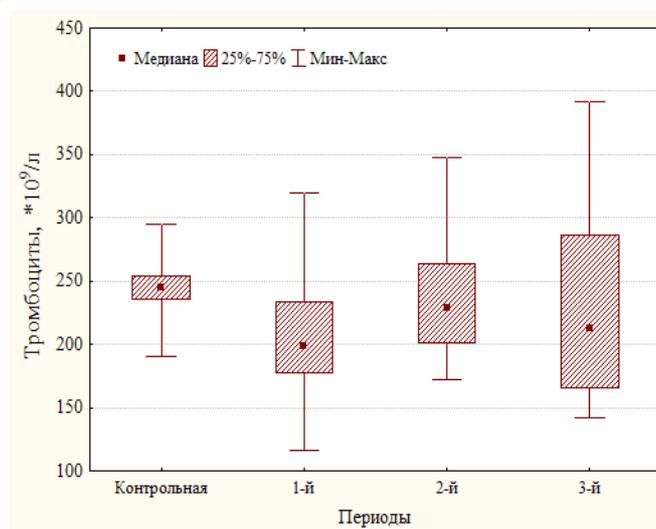
Параметры	Показатели			
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	p
<b>Днем:</b>				
САД макс., мм.рт.ст.	166±20,56	185±22,12	195,70±25,77	p1-3=0,007164
ДАД макс., мм.рт.ст.	96,30±12,84	116,27±12,33	117,40±18,55	p1-3=0,003441 p1-2=0,004421
САД мин., мм.рт.ст.	115±12,04	123,0±8,14	125,8±14,04	p1-3=0,049780
ДАД мин., мм.рт.ст.	63,60±9,40	69,45±6,86	73,0±10,94	p1-3=0,029260
САД ср., мм.рт.ст.	140,0±14,07	147,36±12,8	160,10±26,65	p1-3=0,023249
ДАД ср., мм.рт.ст.	81,00±11,40	88,45±10,22	90,70±8,67	p1-3=0,041683
<b>Ночью:</b>				
САД макс., мм.рт.ст.	140±20,47	150±18,64	168,9±35,81	p1-3=0,021119
ДАД макс., мм.рт.ст.	80,80±7,47	89,09±12,55	94,50±14,37	p1-3=0,015272
САД мин., мм.рт.ст.	105,9±20,15	108,09±17,51	132,50±29,16	p1-3=0,013857 p2-3=0,020047
ДАД мин., мм.рт.ст.	59,2±8,95	61,55±7,35	68,10±14,82	p>0,05
САД ср., мм.рт.ст.	124,70±17,15	129,0±13,86	153,10±31,46	p1-3=0,007176 p2-3=0,017751
ДАД ср., мм.рт.ст.	69,30±6,20	77,27±7,64	81,40±12,47	p1-3=0,006097
СИ САД, %	8,3±0,8	7,30±1,31	5,89±1,50	p>0,05
СИ ДАД, %	8,4±0,8	8,88±1,55	8,39±1,93	p>0,05

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показателей САД и ДАД в ночное и дневное время у больных с АГ III стадии в зависимости от

периода геморрагического инсульта выявил, что в резидуальном периоде значения САД и ДАД отличались статистически значимо более высокими уровнями. Значительное количество пациентов с повышением или недостаточным снижением АД в ночное время (найт-пикеры и нон-дипперы) преобладали также у пациентов с артериальной гипертензией в резидуальном периоде геморрагического инсульта, то есть в более отдаленные сроки с момента острого нарушения мозгового кровообращения. Это указывает на наличие стойкой артериальной гипертензии и, возможно, свидетельствует о низкой эффективности проводимой гипотензивной терапии на фоне прогрессирования цереброваскулярного заболевания. Все это является свидетельством о необходимости проведения более активной антигипертензивной терапии в данном периоде геморрагического инсульта. Лиц с нормальным суточным ритмом (dippers) было больше в раннем периоде ГИ, однако и в этом периоде встречались пациенты с недостаточным снижением ночного АД.

Изучение состояния внутрисосудистого свертывания крови показало, что у больных с артериальной гипертензией III стадии после перенесенного ГИ имеются серьезные нарушения системы гемостаза вне зависимости от давности перенесенной сосудистой катастрофы. Во всех группах отмечается гиперкоагуляция, обусловленная как активацией свертывающей, так и снижением активности противосвертывающей систем крови. Результаты исследования представлены в таблицах 3-5.

Анализ состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов в раннем восстановительном периоде показал наличие изменений гипо- и гиперкоагуляционного характеров. Так, отмечалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов по сравнению с контрольной группой ( $p=0,004653$ )(рис.3).



**Рисунок 3. Количество тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного ГИ.**

Относительное уменьшение числа тромбоцитов сопровождалось повышением их функциональной активности (таб.3.) у данной категории больных, что проявилось тенденцией к росту спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов ( $p > 0,05$ ). Изменения тромбоцитарного звена гемостаза обычно бывают неразрывно связаны с повреждением сосудистой стенки. При определении активности маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки - фактора Виллебранда, мы наблюдали достоверное его повышение ( $p = 0,003476$ ) в плазме крови, что указывало на интенсивность и выраженность поражения.

В раннем восстановительном периоде нами также были выявлены нарушения коагуляционного звена гемостаза. Достоверное повышение уровня фибриногена ( $p = 0,002360$ ), индекса тромбинового времени ( $p = 0,000403$ ), тенденция к повышению ПТИ указывали в целом на развитие гиперкоагуляции крови у пациентов. Убедительным признаком повышенной коагулирующей активности крови являлась и высокая концентрация РФМК ( $p = 0,000018$ ). Определение повышенного количества РФМК в плазме связано с нарушением полимеризации фибриногена и имеет большое диагностическое значение, поскольку этот белок является маркером тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови. Длительное сохранение повышенного уровня РФМК свидетельствует об активном процессе тромбообразования и о недостаточной эффективности применяемой антитромботической терапии.

Одним из факторов, способствующих сохранению крови в жидком состоянии, является основной антикоагулянт антитромбин III. Результаты исследования этого фактора у больных в раннем восстановительном периоде свидетельствовали о снижении в плазме АТ - III ( $p = 0,022450$ ). При исследовании фибринолитической системы крови выявлено статистически значимое снижение суммарной фибринолитической активности ( $p = 0,047226$ ), что указывало на дисбаланс анти - и прокоагуляционных механизмов. Известно, что угнетение фибринолиза рассматривается как независимый фактор риска инсульта (Tanne D., et al, 2006).

Указанные изменения у пациентов происходили на фоне увеличения уровня Д-димеров ( $p = 0,000001$ ). Избыток в плазме крови Д-димера свидетельствует об активации в ней фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина (Л.П. Папаян, 2002). Повышение содержания Д-димера в плазме крови является одним из главных маркеров активации системы гемостаза, отражая процессы, как образования фибрина, так и его лизиса (Н.С. Кизилова, 2007).

Определение уровней антигена и активности тканевого активатора плазминогена у больных в раннем восстановительном периоде ГИ установило

существенные изменения со стороны данных показателей. Анализ полученных нами результатов выявил снижение содержания антигена тканевого активатора плазминогена с повышением его активности. Система активаторов тканевого плазминогена играет важную роль в процессе свертывания крови, контролируя постоянство показателей внутренней среды организма (Dr.Chris M.G. Thomas, 2007).

**Таблица 3 – Показатели системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в раннем восстановительном периоде после перенесенного ГИ (Ме [Q25-Q75], n=28)**

Показатели	Контроль(n=30)	1-е сутки лечения	21-е сутки лечения
АДФ-агр. тромбоцитов, %	50,0[46,0-58,0]	69,0[56,0-77,0]	51,50[38,0-67,0]
Коллаген-агр. тромбоцитов, %	59,0[54,0-65,0]	76,50[55,0-95,0]	58,50[54,0-65,0]**
Ристом.-агр. тромбоцитов, %	70,0[65,0-76,0]	83,50[72,0-98,0]	67,0[56,0-80,0]**
Спонт.агр., %	1,0[0,90-2,00]	2,15[1,20-2,80]	1,20[0,80-2,20]
РКС, %	46,0[43,0-49,0]	43,0[40,0-50,0]	42,0[40,0-46,0]
Фактор Виллебранда, %	82,0[80,0-95,0]	109,5[89,0-128,0]*	100,0[81,0-120,0]**
иАПТВ	0,98 [0,90-1,0]	1,0[0,9-1,0]	1,0[0,9-1,0]
ПТИ, %	96,0[92,0-100,0]	100,0[94,0-113,0]	94,5[89,0-100,0]
Фибриноген, г/л	3,50[3,10-3,80]	4,0[3,60-4,70]*	3,80[2,90-4,50]**
ТВ, %	87,0[82,0-95,0]	107,5[95,0-115,0]*	100,0[90,0-105,0]**
Антитромбин-III, %	96,0[87,0-98,0]	85,50[75,0-92,0]*	86,50[82,0-98,0]
Фибринолит. активность, %	15,0[14,0-16,0]	12,5[10,0-15,0]*	13,0[11,0-18,0]
Д-димер, мг/л	0,20[0,20-0,20]	0,60[0,3-1,20]*	0,40[0,20-0,70]*
РФМК*10 <sup>-2</sup> г/л	3,5[3,20-3,80]	5,25[4,0-6,0]*	4,0[3,5-5,0]*
ТАП, антиген, нг/мл	2-8	1,40 [0,67-2,22]	-
ТАП, активность, ед/л	0	0,32[0,30-0,34]	-

**Примечание:** в данной и в последующих таблицах \* - достоверность различий с показателями контрольной группы; \*\* - достоверность различий до и после лечения.

У пациентов в позднем восстановительном периоде в сроке от 6 месяцев до года после перенесенного ОНМК наблюдались изменения, связанные с

повышением функциональной активности тромбоцитов, которое выражалось в повышении спонтанной ( $p=0,035145$ ) и индуцированной АДФ – ( $p=0,016149$ ) и коллагеном ( $p=0,000087$ ) агрегации тромбоцитов, указывая на нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с явлениями гиперкоагуляции (таб.4).

При этом, количество тромбоцитов не отличалось от показателей группы контроля ( $p>0,05$ ). Оценка активности ФВ также не выявила существенных отличий от показателей группы контроля ( $p=0,189259$ ). При изучении ретракции кровяного сгустка было обнаружено статистически значимое снижение данного показателя ( $p=0,008441$ ).

**Таблица 4 – Показатели системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в позднем восстановительном периоде после перенесенного ГИ (Ме [Q25-Q75], n=29)**

Показатели	Контроль(n=30)	1-ые сутки лечения	21-е сутки лечения
АДФ-агр. тромбоцитов, %	50,0[46,0-58,0]	68,50[54,0-87,0]*	55,0[41,50-78,0]*
Коллаген-агр. тромбоцитов, %	59,0[54,0-65,0]	76,0[65,50-84,0]*	67,0[62,0-78,0]
Ристом.-агр. тромбоцитов, %	70,0[65,0-76,0]	80,50[70,0-92,0]	75,0[65,0-82,0]
Спонт.агр, %	1,0[0,90-2,0]	2,10[1,10-3,15]*	1,25[0,90-2,60]
РКС, %	46,0[43,0-49,0]	43,50[40,0-46,0]*	44,0[40,0-47,0]
Фактор Виллебранда, %	82,0[80,0-95,0]	96,0[84,0-120,0]	89,50[66,0-111,0]
иАПТВ	0,98 [0,90-1,0]	0,94[0,90-1,10]	1,0[0,90-1,06]
ПТИ, %	96,0[92,0-100,0]	104,50[99,50-112,0]*	96,50[89,50-103,0]
Фибриноген, г/л	3,50[3,10-3,80]	3,85[3,50-4,85]*	3,70[3,0-4,40]**
ТВ, %	87,0[82,0-95,0]	103,50[91,0-113,50]*	95,0[88,0-100,0]**
Антитромбин-III, %	96,0[87,0-98,0]	86,50[74,50-92,0]*	91,0[84,0-98,0]*
Фибринолит. активность, %	15,0[14,0-16,0]	13,0[10,0-15,50]	14,0[12,0-17,50]
Д-димер, мг/л	0,20[0,20-0,20]	0,35[0,20-1,0]*	0,20[0,20-0,50]*
РФМК*10 <sup>-2</sup> г/л	3,5[3,20-3,80]	5,0[3,25-5,5]*	4,0[3,0-5,0]*
ТАП, антиген, нг/мл	2-8	0,88[0,59-1.02]	-
ТАП, активность, ед/л	0	0,31[0,30-0,33]	-

Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных в позднем восстановительном периоде соответствовали изменениям в системе гемостаза, свойственным больным в раннем восстановительном периоде ГИ. Характерным являлись признаки повышения свертывания крови, проявляющиеся в достоверном увеличении ПТИ ( $p=0,024270$ ), свидетельствующего об активации внешнего пути свертывания, индекса тромбинового времени ( $p=0,002397$ ) и концентрации фибриногена ( $p=0,011949$ ), что также свидетельствовало о наклонности к гиперкоагуляции.

Снижение уровня антитромбина III ( $p=0,022450$ ) и депрессия фибринолиза, проявляющееся в тенденции к снижению суммарной фибринолитической активности и снижение антигена ТАП у обследованных пациентов в позднем восстановительном периоде, также как и у больных в раннем восстановительном периоде, свидетельствовали об имевшемся дисбалансе анти – и прокоагуляционных механизмов, вызванных возрастанием тромбогенного потенциала. У всех больных данной подгруппы выявлялись признаки повышенного внутрисосудистого тромбо- и фибринообразования, что подтверждалось высокими содержаниями РФМК ( $p=0,00086$ ) и Д-димера ( $p=0,000003$ ).

Анализ результатов гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в резидуальном периоде геморрагического инсульта показал, что степень происходящих изменений была менее выражена, чем у больных в раннем и позднем восстановительном периодах (таб.5).

При исследовании первичного звена гемостаза наблюдались закономерные нарушения, свойственные пациентам в позднем восстановительном периоде ГИ, которые указывали на наличие отклонений тромбоцитарной агрегации также и в сроки более года с момента возникновения инсульта. Гиперагрегация тромбоцитов, установленная нами в позднем восстановительном и резидуальном периодах ГИ свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов с АГ после перенесенной мозговой катастрофы нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза сохраняются длительно: до резидуального периода.

Показатели плазменно-коагуляционного гемостаза у больных в резидуальном периоде ГИ указывали на тенденцию к гиперкоагуляции, которые проявились в повышении фибриногена, ПТИ и тромбинового времени, однако достоверных отличий от группы контроля, как в предыдущие периоды, не получено. Определение концентрации антитромбина III и фибринолитической активности плазмы крови существенных различий с группой контроля также не выявило. Однако, на этом фоне установлено повышенное содержание уровней РФМК ( $p=0,000357$ ) и Д-димера ( $p=0,000297$ ),

что указывало на признаки повышенной активации свертывания крови и наличия внутрисосудистых образований фибрина.

**Таблица 5 – Показатели системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в резидуальном периоде после перенесенного ГИ (Ме [Q25-Q75], n=25)**

Показатели	Контроль (n=30)	1-ые сутки лечения	21-е сутки лечения
АДФ-агр. тромбоцитов, %	50,0[46,0-58,0]	70,0[51,0-88,50]*	68,50[59,0-80,50]*
Коллаген-агр. тромбоцитов, %	59,0[54,0-65,0]	79,0[65,50-88,0]*	69,0[65,0-90,0]*
Ристом.-агр. тромбоцитов, %	70,0[65,0-76,0]	82,0[75,0-91.50]*	79,50[66,0-88,0]
Спонт.агр., %	1,0[0,90-2,0]	2,10[1,35-3,80]*	2,0[0,80-3,50]**
РКС, %	46,0[43,0-49,0]	44,0[41,0-48,0]	44,50[38,0-51,0]
Фактор Виллебранда, %	82,0[80,0-95,0]	87,0[78,50-110,0]	78,0[71,0-110,0]
иАПТВ	0,98 [0,90-1,0]	0,95[0,80-1,10]	0,92[0,80-0,98]
ПТИ, %	96,0[92,0-100,0]	101,50[96,5-107,50]	95,0[93,0-102,0]
Фибриноген, г/л	3,50[3,10-3,80]	3,85[2,95-4,70]	3,85[3,15-4,0]
ТВ, %	87,0[82,0-95,0]	101,0[94,5-106,0]	93,0[88,50-101,50]
Антитромбин-III, %	96,0[87,0-98,0]	95,0[80,0-101,50]	95,0[90,0-102,0]
Фибринолит. активность, %	15,0[14,0-16,0]	16,50[13,50-18,0]	17,0[12,50-18,50]
Д-димер, мг/л	0,20[0,20-0,20]	0,50[0,20-0,65]*	0,20[0,20-0,35]*
РФМК*10 <sup>-2</sup> г/л	3,5[3,20-3,80]	5,0[3,0-5,75]*	4,5[3.5-5,0]*
ТАП, антиген, нг/мл	2-8	0,38[0,28-0,76]	-
ТАП, активность, ед/л	0	0,30[0,30-0,32]	-

Наряду с этим, у больных в резидуальном периоде ГИ наблюдалось нарастание эндотелиальной дисфункции, выраженное в резком снижении антигена тканевого активатора плазминогена и повышение его активности, которое предполагает истощение эндотелийзависимого фибринолиза и у данной категории больных, и указывает на существенное ухудшение атромбогенной функции сосудистой стенки.

В процессе общепринятой лекарственной терапии в стационаре нормализации параметров со стороны всех звеньев гемостаза не наступало, тем не менее, можно отметить тенденцию к улучшению изучаемых показателей на фоне проведенной медикаментозной терапии. Представляется важным отметить и тот факт, что и в раннем, и в позднем восстановительных и резидуальном периодах ГИ такие прогностически значимые маркеры внутрисосудистого свертывания крови как РФМК и Д-димер на фоне общепринятой терапии оставались выше нормальных величин, что является подтверждением продолжающегося процесса внутрисосудистого фибринообразования.

Проведенный корреляционный анализ выявил следующие зависимости. Имеется положительная связь между коллаген - индуцированной агрегацией и АДФ – индуцированной агрегацией тромбоцитов ( $r=0,72099$ ,  $p<0,05$ ), ристомицин-индуцированной агрегацией и АДФ – индуцированной агрегацией тромбоцитов ( $r=0,50214$ ,  $p<0,05$ ), а также между фактором Виллебранда и агрегацией, индуцированной АДФ ( $r=0,35235$ ,  $p<0,05$ ), фактором Виллебранда и агрегацией, индуцированной коллагеном ( $r=0,40854$ ,  $p<0,05$ ). Отрицательная связь наблюдается между фактором Виллебранда и тканевым активатором плазминогена ( $r=-0,3033$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, гиперкоагуляция крови, установленная другими исследователями в остром периоде ГИ сохраняется и в дальнейшем: в раннем, позднем восстановительных и резидуальном периодах. По всей видимости, первичная активация внутрисосудистого свертывания крови, обусловленная в остром периоде активацией внешнего пути свертывания тканевым тромбопластином, проникающего в кровь вследствие разрыва сосуда и контактом тромбоцитов с субэндотелиальными структурами, в дальнейшем поддерживается за счет нарушений гемодинамики и мозгового кровотока, обусловленных артериальной гипертензией и прошедшей сосудистой катастрофой.

Полученные данные об активации внутрисосудистого свертывания крови, обусловленные нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, снижением естественного антикоагулянта антитромбина-III, фибринолитической активности крови, высокими уровнями РФМК, Д-димера и сдвигами в состоянии других показателей коагуляционного гемостаза, необходимо учитывать при проведении медикаментозной реабилитации больных с артериальной гипертензией III стадии, перенесших геморрагический инсульт.

## **Выводы**

1. У больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта наблюдаются патологически измененный суточный профиль артериального давления: недостаточное снижение артериального давления в период ночного сна (non-dippers) и ночные значения артериального давления, превышающие дневные (night-peakers), что является прогностически неблагоприятным и требует коррекции лечения с ориентацией на индивидуальный суточный профиль.
2. Состояние системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией в динамике после перенесенного геморрагического инсульта характеризуется активацией тромбоцитарного звена гемостаза и высокой прокоагулянтной активностью. Максимально выраженные отклонения наблюдаются у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах (в сроки от 3-х месяцев до года) после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Повышение уровня маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки - фактора Виллебранда отмечается в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта.
3. У больных с артериальной гипертензией III стадии в различные периоды после перенесенного геморрагического мозгового инсульта выявляются угнетение фибринолитической способности крови с развитием дисбаланса его компонентов, снижение антикоагулянтной активности, повышение маркеров фибринообразования. При этом, наиболее четко изменения прослеживаются у пациентов в раннем и позднем восстановительном периодах. В наблюдениях со сроком более года с момента развития геморрагического инсульта отмечается тенденция к нормализации данных показателей.
4. У пациентов с артериальной гипертензией вне зависимости от периода геморрагического инсульта снижается уровень антигена тканевого активатора плазминогена при повышении его активности, при этом более значительные изменения выявляются в резидуальном периоде.
5. Для установления признаков гемостазиологических нарушений у больных с артериальной гипертензией III стадии после перенесенного геморрагического инсульта и для проведения адекватной терапии информативными являются определение уровней параметров: Д-димера, РФМК, фибриногена, а также маркеров дисфункции эндотелия - фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена в плазме крови.

### **Практические рекомендации**

1. Использование суточного мониторинга АД у больных с артериальной гипертензией III стадии в динамике после перенесенного геморрагического инсульта позволяет получить дополнительную информацию, касающуюся не

только тяжести АГ, но и характера суточного ритма АД, что важно для индивидуализации проводимой терапии.

2. Для обнаружения ранних признаков внутрисосудистой активации системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией III стадии в динамике после перенесенного геморрагического инсульта рекомендуется исследовать уровни маркеров активации системы гемостаза – растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димеров, а также уровень фибриногена, которые могут быть использованы в качестве скрининговых тестов для выявления нарушений коагуляционного гемостаза и системы фибринолиза.

3. Для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции у больных с артериальной гипертензией III стадии предлагается определять активность фактора Виллебранда и содержание антигена тканевого активатора плазминогена.

4. Мониторинг АД, показателей системы гемостаза, а также биохимических маркеров дисфункции эндотелия является информативным методом контроля и повышения эффективности лечения больных с артериальной гипертензией в различные периоды после перенесенного геморрагического инсульта.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Мирсаева, Г.Х. Закономерности нарушений системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией в различные периоды реабилитации после перенесенного геморрагического инсульта / Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, Р.М. Фазлыева // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.**- 2007.- № 2.- С.85-87.
2. Хакимова, Р.А. Состояние системы гемостаза и дисфункция эндотелия у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2011, № 3. – С.11-14.
3. Мирсаева, Г.Х. Дисфункция эндотелия и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, И.Р. Тимершина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2011. – Т.6, № 3. – С.239-240.
4. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, И.Р. Тимершина // **Медицинская наука – 2007: материалы Республиканской конференции молодых ученых РБ.** - Уфа: БГМУ, 2007.-С.220-222.

5. Мирсаева, Г.Х. О нарушениях системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде после перенесенного геморрагического инсульта / Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, Р.М. Фазлыева // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: сборник материалов II национального Конгресса терапевтов» - Москва, 2007. – С.153.
6. Д-димер у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев, И.Р. Тимершина // Медицинская наука – 2008: материалы Республиканской конференции молодых ученых РБ, посвященная году социальной поддержки семьи, Дню Медицинского работника – Уфа, 2008. – С. 249 – 252.
7. Мирсаева, Г.Х. Характеристика показателей системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией, осложненной геморрагическим инсультом / Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, М.М. Фазлыев // Материалы I съезда терапевтов РБ. – Уфа, 2008. - С. 79-81.
8. Хакимова, Р.А. Агрегационная функция тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев // Научный прорыв-2008: материалы конференции ученых РБ, посвященной Году Социальной поддержки семьи, Дню Республики.- Уфа, 2008. – С.96-98.
9. Состояние системы гемостаза у больных с артериальной гипертензией после цереброваскулярного осложнения / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев, И.Р. Тимершина // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы IV Всероссийской конференции. – Москва.- 2009.- С.558-559.
10. Хакимова, Р.А. Уровень РФМК у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта / Р.А. Хакимова, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев // Профилактическая кардиология – 2010: материалы Всероссийского научно-образовательного форума, Москва.- 2010, С.104.