

9. Strickland DK, Ashcom JD, Williams S et al. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J Biol Chem*, 1990;265:17401-4.

10. Goulas T, Garcia-Ferrer I, Marrero A, Marino-Puertas L, Duquerroy S, Gomis-Rüth FX. Structural and functional insight into pan-endorpeptidase inhibition by

$\alpha$ 2-macroglobulins. *Biol Chem*, 2017(2); Available from: [j/bchm.just-accepted/hsz-2016-0329/hsz-2016-0329.xml](http://j.bchm.just-accepted/hsz-2016-0329/hsz-2016-0329.xml). doi: 10.1515/hsz-2016-0329.

11. Castaldi PG, Cho MH, Litonjua AA, et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility. *Am J Respir. Cell Mol Biol*, 2011;45:1147-53.



УДК 616.24-007-272-036.1:616.12-008.331.1]-07:616-005.3-08:616-008.852

**О.М. Коваленко** <sup>\*</sup>,  
**В.В. Родіонова** <sup>\*</sup>,  
**Н.О. Вороніна** <sup>\*\*</sup>

### ОСОБЛИВОСТІ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ У СПОЛУЧЕННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» <sup>\*</sup>*

*кафедра професійних хвороб та клінічної імунології*

*(зав. – к. мед.н., доц. К.Ю. Гашинова)*

*вул. Ближня, 31, Дніпро, 49102, Україна*

*КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР» <sup>\*\*</sup>*

*відділення клініко-лабораторної діагностики*

*(зав. – Л.І. Карпенко)*

*вул. Ближня, 31, Дніпро, Україна, 49102*

*SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» <sup>\*</sup>*

*Department of occupational diseases and clinical immunology*

*Blizhnyia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine*

*PI «Dnepropetrovsk City Multiprofile Clinical Hospital N 4» DRS» <sup>\*\*</sup>*

*Department of clinical laboratory diagnostics*

*Blizhnyia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine*

**Ключові слова:** *хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпертонічна хвороба, активність тромбоцитів, ендотелій*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, thrombocytic activity, endothelium*

**Реферат.** *Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). Коваленко Е.Н., Родионова В.В., Воронина Н.А. Целью работы было исследование и сравнение активности тромбоцитарного звена гемостаза у больных с ГБ и коморбидных больных с ХОЗЛ в сочетании с ГБ при стабильном течении заболеваний на фоне базисной терапии. Обследовано 53 пациента, из которых 21 имел коморбидность ХОЗЛ и ГБ, 22 – ГБ и 10 – практически здоровых лиц соответствующего возраста. Проводилось определение показателей артериального давления, антропометрия, спирометрия с постбронходилатационным тестом. Функциональная активность тромбоцитов (tr) исследовалась с использованием турбидометрического метода путем*

опедления количества, степени адгезии, спонтанной агрегации тромбоцитов, а также степени, скорости агрегации *tr* и активности фактора Виллебранда при стимулированной аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном и тромбином агрегации *tr*. Выявлено повышение функциональной активности *tr* у пациентов как при ГБ, так и при сочетании ХОЗЛ и ГБ. При коморбидности тромбоцитарная активность более выражена, что свидетельствует о дополнительном повреждении сосудистого эндотелия и повышении риска тромботических и атеротромботических осложнений.

**Abstract. Features of thrombocytic element of homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concomitant with hypertension (H). Kovalenko O.M., Rodionova V.V., Voronina N.O.** *The aim of the work was to study and compare the activity of thrombocytic element of hemostasis in patients with H and comorbid patients with COPD in combination with hypertension (H) in the stable course of diseases on the background of baseline therapy. A total of 53 patients were examined, of whom 21 had comorbidity of COPD and H, 22 had H and 10 almost healthy persons of the corresponding age. Indicators of blood pressure, anthropometry, spirometry with post-bronchodilation test were determined. The functional activity of thrombocytes (*tr*) was studied using the turbidometric method by specifying the amount, degree of adhesion, spontaneous aggregation of thrombocytes and the degree, rate of aggregation of *tr* and the activity of Willebrand factor in stimulation of adenosine diphosphate (ADP), collagen and *tr* aggregation thrombin. An increase in the functional activity of *tr* in patients with both H and in combination of COPD and H was revealed. With comorbidity, thrombocytic activity is more pronounced, indicating additional damage to vascular endothelium and an increased risk of thrombotic and atherothrombotic complications.*

Протягом останніх десятиріч у багатьох країнах світу, особливо з високим та середнім рівнем економічного розвитку, відзначається тенденція до зростання тривалості життя. На тлі цих змін має місце збільшення розповсюженості хронічної коморбідної та поліморбідної патології [11]. Серцево-судинна патологія, як і в попередні десятиріччя, залишається найпоширенішою серед хронічних захворювань та в структурі летальності [6]. У свою чергу, вагомий внесок у структуру хронічної захворюваності серед населення середньої та старшої вікової категорії додає респіраторна патологія, а саме – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). За даними ВООЗ, на 2015 р. смертність від ХОЗЛ посіла 4 позицію, а на 2020 р. прогнозується третє місце серед усіх причин смерті в країнах з високим та середнім рівнем доходів [6]. За результатами епідеміологічних досліджень, розповсюдженість ХОЗЛ у світі становить щонайменше 4–6% дорослого населення. Враховуючи тривалий малосимптомний перебіг у 50% пацієнтів з ХОЗЛ, істинна частота цієї патології в популяції є більшою [1]. ХОЗЛ є важливою складовою хронічної патології в структурі професійних захворювань бронхолегеневої системи, які, за даними Басанець А.В., Кундієва Ю.І. (2015 р.), становлять близько 70% від усіх професійних хвороб, що реєструються у світі. ХОЗЛ переважно діагностується у віці старше 40 років та має високий індекс коморбідності. При вивченні даних метааналізу 29 досліджень, опублікованих за 35 років (з 1 січня 1980 по 30 квітня 2015 р.), у пацієнтів з ХОЗЛ зростає розповсюдженість серцево-судинної патології в більшому ступені, ніж у популяції без ХОЗЛ,

зокрема у 2–5 разів зростає вірогідність виявлення ІХС, серцевої аритмії, серцевої недостатності, захворювань малого кола кровообігу та периферичних артерій. Поширеність вищезазначених захворювань у хворих на ХОЗЛ зростає при наявності артеріальної гіпертензії (особливо в групі осіб 50–59 років) [9].

Наявність ХОЗЛ розглядається як важливий додатковий фактор до класичних факторів ризику серцево-судинної патології. Так, відомо, що у хворих на ХОЗЛ рівень респіраторних порушень, і в першу чергу, зниження показника ОФВ<sub>1</sub>, є незалежним фактором, що впливає не тільки на збільшення фатальних витоків при загостренні ХОЗЛ, але й на підвищення ризику серцево-судинної смертності [5, 7]. Майже 50% фатальних випадків у пацієнтів з ХОЗЛ зумовлено гострими серцево-судинними катастрофами, а не респіраторними ускладненнями [6].

В основі патоморфологічних змін при розвитку кардіоваскулярних та цереброваскулярних захворювань є атеросклеротичні та атеротромботичні зміни судин. Згідно з поняттям серцево-судинного континуума, ендотеліальна дисфункція є безумовною тригерною ланкою розвитку та прогресії атеросклерозу та підвищення тромбогенного потенціалу. Пошкодження ендотелію викликають такі добре відомі чинники, як артеріальна гіпертензія, паління, дисліпідемія, цукровий діабет та інсулінорезистентність, а також певні прозапальні чинники [6, 8]. Наявність ХОЗЛ зумовлює додаткові зміни цитокінового балансу в бік переваги прозапальних, персистуючого підвищення активності клітинних та гуморальних факторів запалення, які, в свою чергу, впливають на стан судинного

ендотелію та активність тромбоцитів та коагуляційних білків.

Мета дослідження – дослідження та порівняння активності тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з ГХ та коморбідних хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГХ при стабільному перебігу захворювань на тлі базисної терапії.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 53 пацієнти, з них до I групи увійшов 21 хворий на ХОЗЛ, з яких 18 мали середній стаж роботи в умовах впливу шкідливих факторів виробництва (17,2±3,84 р.) та підтверджений діагноз професійного захворювання – ХОЗЛ, а 3 хворих мали вплив агресивних поллютантів в анамнезі, але професійна етіологія процесу не була підтверджена. Згідно з GOLD 2016, II ступінь бронхообструкції (ОФВ<sub>1</sub>≤80 та ≥50% при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<0,70) мали 18 хворих, III ступінь (ОФВ<sub>1</sub>≤50 та ≥30% при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<0,70) – 6 хворих, IV ступінь (ОФВ<sub>1</sub><30% при ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ<0,70) – 3 хворих, у всіх хворих I гр. ХОЗЛ було сполучене з ГХ I і II стадії. До II групи увійшло 22 хворих на гіпертонічну хворобу I–II ст. Групу контролю (К гр.) склали 10 практично здорових осіб (55,3±2,34 року). Середній вік в I гр. становив 54,7±1,25 року, в II гр. – 57,36±4,82 року. Середній індекс маси тіла в I гр. був 27,41±0,96 кг/м<sup>2</sup>, в II гр. – 29,8±1,38 кг/м<sup>2</sup>, в К гр. – 26,12±1,76 кг/м<sup>2</sup>. Середній показник зниження ОФВ<sub>1</sub> від належного для пацієнтів I основної групи становив 51,87±3,22%. Згідно з модифікованою шкалою SCORE (прийнята для України, як для країни з високим рівнем серцево-судинної патології), хворі як I, так і II групи належали до пацієнтів з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком.

Дослідження проводилося на тлі застосування пацієнтами обох основних груп стандартної базисної терапії ХОЗЛ згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. (інгальційні b<sub>2</sub>-агоністи та холінолітики тривалої та короткої дії, інгальційні глюкокортикостероїди), ГХ – згідно з Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року (інгібітори АПФ, інгібітори рецепторів до ангіотензину II, селективні b<sub>1</sub>-бетаблокатори). На період дослідження ХОЗЛ та ГХ мали стабільний перебіг протягом останніх 2 місяців. З дослідження були виключені пацієнти, які перенесли гострі серцево-судинні події в анамнезі (інфаркт міокарда, інсульт, транзиторну

ішемічну атаку), з наявністю цукрового діабету, онкологічної патології, мали перенесене протягом останнього року оперативне втручання. Будь-які антиагреганти не використовувалися щонайменше 2 тижні до початку дослідження.

Всім пацієнтам проводилися: вимірювання артеріального тиску, ЧСС, антропометрія, спірометрія з постбронходилатаційним тестом (ОФВ<sub>1</sub>, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), дослідження адгезивно-агрегаційної активності тромбоцитів з визначенням кількості тромбоцитів (tr), ступеня адгезії, спонтанної агрегації, стимульованої АДФ (2,0мкМ), колагеном (2,0мкМ) та тромбіном (2,0мкМ) агрегації тромбоцитів за допомогою турбідометричного методу (аналізатор агрегації 2110 «Солар»), статистична обробка даних з визначенням середніх показників, медіани, критеріїв Манна-Уїтні при достовірності на рівні р<0,05 (програма STATISTICA 6.1).

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При дослідженні спонтанної активності тромбоцитів (табл. 1) виявлено, що спонтанна агрегація tr суттєво не відрізняється у всіх групах обстежених пацієнтів: I гр. – 2,2 [1,7–2,7]%, II гр. – 2,45 [1,3–4,0]%, К гр. – 2,0 [1,8–2,1]%. Що стосується адгезивної активності tr, то вона суттєво підвищена в групі пацієнтів з ХОЗЛ та ГХ (I гр.) – 39,25 [36,0–52,0]% порівняно з пацієнтами групи з ГХ (II гр.) – 34,0 [26,0–40,0]% та групою практично здорових (К гр.) – 32,0 [23,0–36,0]%, причому кількість tr у хворих I гр. (260,0 [235–295]x10<sup>9</sup>) достовірно перевищує аналогічний показник як у II гр. (217,5 [210–270]x10<sup>9</sup>/л), так і в К гр. (213,5 [198,0–238,0]x10<sup>9</sup>/л). Адгезія tr є першим етапом судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу, активність якої безпосередньо пов'язана із пошкодженням судинного ендотелію та впливом субендотеліальних структур, у першу чергу колагенових волокон, на рецепторний апарат плазматичних мембран tr. Адгезія tr зумовлена активацією тромбоцитарних глікопротеїнових рецепторів класу Ia/IIa при безпосередньому контакті з колагеном та при контакті рецепторів tr класу Ib з колагеном, що опосередкований фактором Віллебрандта, останній вивільнюється з ушкодженого ендотелію, надходить з плазми, секретується тромбоцитами [4, 3]. Збільшення кількості tr у коморбідних хворих I гр. порівняно з показником у II та К групах свідчить про додаткове підвищення тромбогенного потенціалу.

У процесі адгезії tr активуються і вступають у фазу агрегації під впливом активних речовин, що

секретуються як активованими tr, так і надходять із субендотеліального шару пошкодженого ендотелію та плазми. Стимульована активність tr була досліджена за допомогою натуральних агоністів агрегації – АДФ, колагену та тромбіну (всі індуктори в концентрації 2,0 мкМ та виступали як потужні активатори агрегації) [4]. Під час дослідження виявлено (табл. 2), що в I та II групах хворих ступінь агрегації tr, стимульованої колагеном (I гр. – 61,60 [55,70–72,50]%, II гр. – 56,80 [50,30–67,90]%) та тромбіном (I гр. – 74,40 [63,60–86,40]%, II гр. – 63,20 [52,60–74,20]%), достовірно перевищує ці показники в К гр. (колаген – 49,35 [45,605–5,30]%, тромбін – 56,25 [53,60–58,40]%), а в II гр. – і стимульована АДФ агрегація (II гр. – 64,95 [59,30–70,30]%) достовірно вище, ніж у К гр. – 53,90 [49,80–53,30]%). У I гр. пацієнтів стимульована АДФ агрегація (63,50 [52,10–73,00]%) також має тенденцію до перевищення цього показника в К гр. (53,90 [49,80–53,30]%), але рівень  $p > 0,05$ , при цьому цей показник дещо і статистично не достовірно нижче, ніж у хворих II гр. На наш

погляд, це можна інтерпретувати в світлі особливостей впливу деяких препаратів базисної терапії ХОЗЛ на рецепторний апарат тромбоцитів. Відомо, що застосування у хворих з ХОЗЛ з метою впливу на прояви персистуючого запального процесу глюкокортикостероїдів пригнічує активність фосфоліпази та синтез арахідонової кислоти та АДФ- і колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів. Селективні  $\beta_2$ -агоністи, препарати – інгібітори фосфодіестерази (теофілін, рофлуміласт), запобігаючи деградації цАМФ, підвищують її внутрішньоклітинну концентрацію та зменшують активність АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Що стосується швидкості агрегації tr при використанні цього індуктора, то в I гр. вона має значення 45,20 [39,0–60,80]%/хв. і статистично достовірно перевищує аналогічний показник як I (39,70 [25,80–46,60]%/хв.) і К гр. (33,80 [26,90–41,10]%/хв.) при кількості tr у хворих I гр. (247,30 [210,90–264,40]x10<sup>9</sup>/л) достовірно більшої, ніж у пацієнтів К гр. 201,90 [196,4–210,80]x10<sup>9</sup>/л).

Таблиця 1

**Адгезія та спонтанна агрегація тромбоцитів у хворих з ХОЗЛ та гіпертонічною хворобою**

	ХОЗЛ+ГХ (I), n=21	ГХ (II), n=22	Контроль (К), n=10
Адгезія тромбоцитів,%	39,25 [36,0–52,0]**	34,0 [26,0–40,0]*	32,0 [23,0–36,0]
Спонтанна агрегація тромбоцитів,%	2,2 [1,7–2,7]	2,45 [1,3–4,0]	2 [1,8–2,1]
Кількість тромбоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	260,0 [235,0–295,0]**	217,5 [210,0–270,0]*	213,5 [198,0–238,0]

П р и м і т к и : \* - при порівнянні показників I та II груп,  $p < 0,05$  (за критерієм Манна-Уїтні), \*\* - при порівнянні показників I, II та К груп,  $p < 0,05$  (за критерієм Манна- Уїтні).

При стимуляції колагеном швидкість агрегації tr та активність фактора Віллебрандта в I та II гр. мала тенденцію до перевищення цих показників у К гр. (табл. 2), але статистично це не підтверджено, можливо потребує більшої кількості спостережень.

При стимуляції агрегації tr тромбіном у пацієнтів I групи було виявлено достовірно більш високий ступінь агрегації tr (74,40 [63,60–86,40]%) та активність фактора Віллебрандта (195,0 [180,10–210,70]%), ніж у хворих II гр.

(63,20 [52,60–74,20]%) та 179,55 [163,40–194,00]%/відповідно) та у практично здорових людей групи К (56,25 [53,60–58,40]%) і 169,85 [164,80–173,00]%/відповідно). Кількість tr у I гр. при стимуляції тромбіном (243,30 [217,80–260,70]x10<sup>9</sup>/л) порівняно з цим показником у К гр. (201,10 [193,00–212,70]x10<sup>9</sup>/л) також достовірно більше. Аналогічні показники і в пацієнтів II гр. були вище, ніж у К гр., але статистична достовірність була підтверджена лише стосовно ступеня індукованої тромбіном агрегації (табл. 2).



## Індукована агрегація тромбоцитів у хворих з ХОЗЛ та гіпертонічною хворобою

Індуктор агрегації	Група	Ступінь агрегації, %	Швидкість агрегації, %/хв.	Кількість тромбоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	Активність ф. Віллебрандта, %
АДФ	ХОЗЛ+ГХ n=21	63,50 [52,10–73,00]	45,20* # [39,0–60,80]	247,30* [210,90–264,40]	180,00 [162,60–193,30]
	ГХ n=22	64,95* [59,30–70,30]	39,70 [25,80–46,60]	225,45 [194,30–287,1]	181,1 [161,6–184,8]
	Контроль n=10	53,90 [49,80–53,30]	33,80 [26,90–41,10]	201,90 [196,40–210,80]	171,50 [167,8–176,3]
Колаген	ХОЗЛ+ГХ n=21	61,60* [55,70–72,50]	34,20 [27,80–49,20]	237,60 [211,30–259,60]	177,20 [168,30–196,30]
	ГХ n=22	56,80* [50,30–67,90]	34,45 [17,40–45,20]	215,65 [192,40–254,90]	169,95 [159,70–186,00]
	Контроль n=10	49,35 [45,60–55,30]	30,55 [27,30–34,50]	247,45 [226,00–280,20]	171,75 [168,30–173,90]
Тромбін	ХОЗЛ+ГХ n=21	74,40* # [63,60–86,40]	50,40 [42,00–62,20]	243,30* [217,80–260,70]	195,0* # [180,10–210,70]
	ГХ n=22	63,20* [52,60–74,20]	46,30 [33,80–52,20]	211,90 [196,10–264,80]	179,55 [163,40–194,00]
	Контроль n=10	56,25 [53,60–58,40]	42,50 [38,90–45,10]	201,10 [193,00–212,70]	169,85 [164,80–173,00]

Примітки: \* – рівень  $p \leq 0,05$  (за критерієм Манна-Уїтні) I гр. та II гр. з К гр.; # – рівень  $p \leq 0,05$  (за критерієм Манна-Уїтні) при порівнянні I та II груп.

## ВИСНОВКИ

1. В обстежених хворих з ГХ та при сполученні ХОЗЛ і ГХ виявлено підвищення активності тромбоцитарної ланки гемостазу, що зумовлено розвитком ендотеліальної дисфункції.

2. У пацієнтів, які підлягають впливу шкідливих професійних факторів, ХОЗЛ починає розвиватися достатньо рано, його наявність сприяє додатковому ураженню ендотелію судин і активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

3. Наявність ХОЗЛ в якості коморбідної патології з гіпертонічною хворобою значно підвищує тромбогенний потенціал у цієї категорії хворих та сприяє підвищенню ризику гострих серцево-судинних подій і прогресії атеросклерозу.

4. Коморбідність ХОЗЛ і ГХ потребує додаткового обстеження хворих і комплексного підходу до їх лікування з урахуванням впливу на процеси тромбогенезу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / под. ред. В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. – Киев: МОРИОН, 2009. – 376 с.
2. Беловол А. Н. Антигипертензивная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / А. Н. Беловол, И. И. Князева // Ліки України. – 2013. – №9–10(175–176). – С. 52–59.
3. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: Учебное пособие / Т.В. Вавилова, О.Г. Головина, М.С. Зайнулина [та ін.]. – Санкт-Петербург: СПбГМУ, 1999. – 117 с.
4. Практичні навички з питань гемостазиології: Навчально-методичний посіб. / Г.В. Дзяк, Т.О. Перцева, А.П. Кузьміна [та ін.]; за ред. Г.В. Дзяка. – Дніпропетровськ: ІМА-прес, 2011. – 308 с.
5. Шишкин А.Н. Факторы риска и особенности клинических проявлений хронической сердечной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А.Н. Шишкин, М.В. Лапшинова, Л.А. Слепых. // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. – 2013. – Сер.11, №3. – С. 63–71.
6. Davignon J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 27.
7. Gashynova K.Y. Systemic effects and comorbidity in outpatients with COPD / K. Y. Gashynova // Ukr. Pulmonol. J – 2013. – N 2. – P. 41–45.
8. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop-consensus statement / V. Dzau, E. Braunwald // Am. Heart J. – 1991. – Vol. 121. – P. 1244–1263.

9. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis *Lancet Respir Med* [Електронний ресурс] / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, J.M. FitzGerald // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208998>.

10. The top 10 causes of death [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310>.

11. World report on ageing and health // World Health Organization. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>.

## REFERENCES

1. Kovalenko VN, Svishchenko EP. [Arterial hypertension in special categories of patients]. Kiev, MORION. 2009;376. Russian.

2. Belovol AN, Knyazeva II. [Antihypertensive therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Liki Ukraïni.* 2013;9-10(175-176):52-59. Russian.

3. Vavilova TV, Golovina OG, Zaynulina MS. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnosis of the basic forms of hemorrhagic diseases: Teaching aid]. Sankt-Peterburg, SPbGMU. 1999;117. Russian.

4. Dzyak GV, Pertseva TO, Kuz'mina AP, et al. [Practical skills on issues of hemostasiology: Teaching aid]. Dnipropetrovs'k, IMA-pres. 2011;308. Ukrainian.

5. Shishkin AN, Lapshinova MV, Slepikh LA. [Risk factors and features of clinical manifestations of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2013;3:63-71. Russian.

6. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *American Heart Journal.* 1991;121:1244-63.

7. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:27.

8. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis *Lancet Respir Med.* [Internet]. *Lancet Respir Med.*; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208998>.

9. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization.; 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310>.

10. World report on ageing and health [Internet]. World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/>.



УДК 613.62(477.54)

**О.Г. Мельник** \*,  
**І.Г. Боровик** \*\*,  
**Т.А. Дюльдева** \*,  
**А.І. Рябоконт** \*,  
**Т.М. Моргун** \*

## ЩОДО ПРОФЕСІЙНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ В 2006–2015 РОКАХ

*НДІ гігієни праці та професійних захворювань  
Харківського національного медичного університету \*  
вул. Трінклера, 6, Харків, 61022, Україна  
Харківська медична академія післядипломної освіти \*\*  
кафедра гігієни праці та професійної патології  
вул. Амосова, 58, Харків, 61176, Україна  
Research Institute of Occupational Hygiene  
and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University \*  
Trinklera str., 6, Kharkiv, 61022, Ukraine  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education \*\*  
Department of Occupational Hygiene and Occupational Pathology  
Amosova str., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine*

**Ключові слова:** професійні захворювання, шкідливі умови праці, стаж роботи, вік  
**Key words:** occupational morbidity, occupational hazards, record of service, age