

Особенности адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с эссенциальной гипертензией в остром периоде полушарного ишемического инсульта за данными турбидиметрической агрегатометрии

С. П. Жеманюк, В. В. Сиволап

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:

агрегация тромбоцитов, гипертоническая хвороба, инсульт.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 68–74

DOI: 10.14739/2310-1237.2017.1.97327

E-mail: zhemanyuk.s@gmail.com

Набуті вади тромбоцитарного гемостазу при різних патологічних станах і під впливом медикаментозних агентів недовідомо досліджені та потребують пильної уваги науковців і клініцистів, особливо в пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ) високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у зв'язку з високою смертністю.

Мета роботи – визначення особливостей адреналин-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена гострим ішемічним інсультом.

Матеріали та методи. Хворих на ГХ (98 осіб) поділили на 2 групи. До першої включили 46 хворих на ГХ віком 63 (56–71) роки (38 % – чоловіки), які, за даними «офісного» вимірювання та добового моніторингу, досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії. До другої групи залучили 52 пацієнти, які хворі на ГХ, що ускладнена гострим пікульним ішемічним інсультом (ГПІ), віком 63 (56–72) роки (66 % – чоловіки). Турбидиметрична агрегатометрія (Solar, Мінськ, Республіка Білорусь) з адреналіном (5 μмоль/л) здійснена в умовах КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Аналізувались максимальний ступінь і час агрегації тромбоцитів протягом 5 хв запису ($T_{\max, 5 \text{ min}}$ і $t_{T_{\max, 5 \text{ min}}}$ відповідно) та 10 хв запису ($T_{\max, 10 \text{ min}}$ і $t_{T_{\max, 10 \text{ min}}}$ відповідно); ступінь агрегації тромбоцитів на 1, 2, 3, 5 та 10 хв запису ($T_{1 \text{ min}}$, $T_{2 \text{ min}}$, $T_{3 \text{ min}}$, $T_{5 \text{ min}}$, $T_{10 \text{ min}}$ відповідно); площа під кривою за 1, 5 та 10 хв запису ($AUC_{1 \text{ min}}$, $AUC_{5 \text{ min}}$, $AUC_{10 \text{ min}}$ відповідно); нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми (ΔT , %/хв); коефіцієнт дезагрегації за 5 і 10 хвилин запису ($K_{\text{desagg, 5 min}}$, $K_{\text{desagg, 10 min}}$ відповідно); вид агрегаційної кривої.

Результати. У хворих на ГХ, що ускладнена ГПІ, спостерігали вірогідне зниження $T_{\max, 5 \text{ min}}$ на 57 % ($p=0,028$); $T_{1 \text{ min}}$ – на 71 % ($p=0,002$), $T_{2 \text{ min}}$ – на 65 % ($p=0,002$), $T_{3 \text{ min}}$ – на 60 % ($p=0,004$) і $T_{5 \text{ min}}$ – на 59 % ($p=0,027$); ΔT – на 62 % ($p=0,002$); $AUC_{1 \text{ min}}$ – на 84 % ($p=0,002$), $AUC_{5 \text{ min}}$ – на 62 % ($p=0,004$) та $AUC_{10 \text{ min}}$ – на 60 % ($p=0,018$) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ. Крім того, за видом агрегаційної кривої групи мали вірогідну розбіжність за видом так зване «повне пригнічення» ($p=0,020$) та «зливна» ($p=0,008$).

Висновки. Турбидиметрична (оптична) агрегація тромбоцитів з адреналіном (5 μмоль/л) дає можливість здійснити оцінювання кількісних та якісних показників функціональної активності тромбоцитів у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ. У хворих на ГХ, що ускладнена ГПІ, спостерігається зниження на 57–84 % кількісних показників адреналин-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з аналогічними показниками хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ. У цієї категорії пацієнтів переважають типи адреналин-індукованих агрегатограм із різним ступенем пригнічення агрегації – від мінімального до повного, а також наявне вірогідне зниження так званих «зливних» агрегатограм, що, ймовірно, зумовлено застосуванням у гострому періоді захворювання препаратів, котрі впливають на функціональну здатність тромбоцитів.

Ключевые слова:

агрегация тромбоцитов, гипертоническая болезнь, инсульт.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 1(39). – С. 68–74

Особенности адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с эссенциальной гипертензией в остром периоде полушарного ишемического инсульта по данным турбидиметрической агрегатометрии

С. П. Жеманюк, В. В. Сиволап

Приобретённые нарушения тромбоцитарного гемостаза при разных патологических состояниях под влиянием медикаментозных агентов изучены недостаточно. Это акцентирует внимание учёных и клиницистов на данной проблеме, особенно в отношении пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) высокого и очень высокого дополнительного кардиоваскулярного риска развития сердечно-сосудистых осложнений в связи с их высокой летальностью.

Цель работы – определение особенностей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с гипертонической болезнью, осложнённой острым ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Больные ГБ (98 человек) были распределены на 2 группы. Первую группу составили 46 больных ГБ в возрасте 63 (56–71) лет (38 % лиц мужского пола), у которых, по данным «офисного» и суточного определения артериального давления (АД), показатели достигли целевого уровня на фоне применения антигипертензивных препаратов первой линии. Вторую группу составила когорта пациентов, в которую вошло 52 лица с ГБ, осложнённой острым полушарным ишемическим инсультом (ОПИИ), в возрасте 63 (56–72) лет (66 % лиц мужского пола). Турбидиметрическая агрегатометрия (Solar, Минск, Республика Беларусь) с адреналіном (5 μмоль/л) проведена в условиях КУ «6 городская клиническая больница» г. Запорожжя. Анализировали следующие показатели: максимальную степень и время агрегации, записанные в течение 5 мин ($T_{\max, 5 \text{ min}}$ и $t_{T_{\max, 5 \text{ min}}}$ соответственно) и 10 мин записи ($T_{\max, 10 \text{ min}}$ и $t_{T_{\max, 10 \text{ min}}}$ соответственно); степень агрегации тромбоцитов на 1, 2, 3, 5 и 10 минутах записи агрегатограммы ($T_{1 \text{ min}}$, $T_{2 \text{ min}}$, $T_{3 \text{ min}}$,

$T_{5 \text{ min}}$, $T_{10 \text{ min}}$ соответственно); площадь под кривой за 1, 5 и 10 минут записи ($AUC_{1 \text{ min}}$, $AUC_{5 \text{ min}}$, $AUC_{10 \text{ min}}$ соответственно); наклон кривой первой минуты записи (ΔT , %/мин); коэффициент дезагрегации на 5 и 10 мин записи ($K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$, $K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$ соответственно); вид агрегационной кривой.

Результаты. У больных ГБ, осложнённой ОПИИ, наблюдается достоверное снижение $T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$ на 57 % ($p=0,028$); $T_{1 \text{ min}}$ – на 71 % ($p=0,002$), $T_{2 \text{ min}}$ – на 65 % ($p=0,002$), $T_{3 \text{ min}}$ – на 60 % ($p=0,004$) и $T_{5 \text{ min}}$ на 59 % ($p=0,027$); ΔT – на 62 % ($p=0,002$); $AUC_{1 \text{ min}}$ – на 84 % ($p=0,002$), $AUC_{5 \text{ min}}$ – на 62 % ($p=0,004$) и $AUC_{10 \text{ min}}$ – на 60 % ($p=0,018$) по сравнению с аналогичными показателями у больных ГБ, достигших целевых показателей АД. Кроме того, достоверное различие между группами определялось по виду агрегационной кривой, так называемой «сливной», ($p=0,008$) и «полного угнетения» ($p=0,020$).

Выводы. Турбидиметрическая (оптическая) агрегация тромбоцитов с адреналином (5 $\mu\text{mol/l}$) позволяет провести оценку количественных и качественных показателей функциональной активности тромбоцитов у больных с осложнённым и неосложнённым течением ГБ. У больных с ГБ, осложнённой ОПИИ, наблюдается снижение на 57–84 % количественных показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с аналогичными показателями в группе больных ГБ, достигших целевого уровня АД. Также у данной категории пациентов преобладают типы агрегатограмм с разной степенью угнетения агрегационного процесса вплоть до полного угнетения, а также снижение так называемых «сливных» агрегатограмм, что, вероятнее всего, обусловлено назначением в остром периоде заболевания препаратов, которые влияют на функциональную активность тромбоцитов.

Adrenalin-induced platelet aggregation in essential hypertensive patients in the acute phase of hemispheric ischaemic stroke: LTA results

S. P. Zhemanjuk, V. V. Syvolap

Acquired platelet disorders caused by pathological state or medical induced have pure knowledge according to the experts, especially in essential hypertensive (EH) patients with high and very high cardiovascular risk due to the association with an increased risk of death as stroke and myocardial infarction.

The aim of the study was to determine adrenalin-induced platelet aggregation parameters in essential hypertensive patients in acute phase of hemispheric ischaemic stroke.

Materials and methods. A total of 98 study participants were analyzed. The first group ($n = 46$; aged 63 (56–71); 38 % man) were well-controlled essential hypertensives according to the “office” and ABMP results, and the second one ($n = 52$; aged 63 (56–71); 66 % man) were EH patients with an acute hemispheric ischaemic stroke (HIS). Light transmittance aggregation (LTA) was conducted with adrenaline (5 $\mu\text{mol/l}$). We analyzed the percentage and time of maximal aggregation monitored for 5 and 10 min ($T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$ and $t_{\text{max}, 5 \text{ min}}$ respectively); the percentage of aggregation in 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min ($T_{1 \text{ min}}$, $T_{2 \text{ min}}$, $T_{3 \text{ min}}$, $T_{5 \text{ min}}$ and $T_{10 \text{ min}}$, respectively); area under the curve at the end of 1, 5 and 10 min periods ($AUC_{1 \text{ min}}$, $AUC_{5 \text{ min}}$ and $AUC_{10 \text{ min}}$ respectively); the slope of aggregation (ΔT , %/min); deaggregation at the end of 5 and 10 min periods ($K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$ and $K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$ respectively); LTA tracings.

Results. There was a decrease of $T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$ by 57 % ($p = 0.028$); $T_{1 \text{ min}}$ by 71 % ($p = 0.002$), $T_{2 \text{ min}}$ by 65 % ($p = 0.002$), $T_{3 \text{ min}}$ by 60 % ($p = 0.004$) and $T_{5 \text{ min}}$ by 59 % ($p = 0.027$); ΔT by 62 % ($p = 0.002$); $AUC_{1 \text{ min}}$ by 84 % ($p = 0.002$), $AUC_{5 \text{ min}}$ by 62 % ($p = 0.004$), $AUC_{10 \text{ min}}$ by 60 % ($p = 0.018$) in group of EH patients with an acute HIS in comparison with the group of well-controlled EH patients. Moreover, as analyzed LTA tracing only so called “considerably decreased” ($P = 0.020$) and “fused” patterns of aggregation ($P = 0.008$) achieved significance in groups.

Conclusion. Light transmission aggregometry (optical) with adrenalin ($\mu\text{mol/l}$) provides the quantitative and qualitative information about the platelet function ability to aggregate in EH patients with and without acute complications. In EHs with an acute HIS there is 57–84 % decrease of quantitative parameters in comparison to the same data in well-controlled EHs. Furthermore, they have aggregation patterns which show the different level of the platelet aggregation process reduction, and also there are less so called “fused” patterns of aggregation. We suggested that there is because of treatment which influences substantially the platelet function.

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні, серцево-судинні захворювання, на жаль, займають провідні позиції серед причин смертності населення. Особливе місце посідають атеротромботичні ускладнення гіпертонічної хвороби (ГХ) – інфаркти міокарда та інсульти, провідна роль в патогенезі яких належить тромбоцитам. Включення до стандартів і протоколів лікування серцево-судинних захворювань препаратів, що впливають на тромбоцитарну ланку гемостазу, неконтрольоване використання яких підвищує ризик геморагічних ускладнень, вимагає обов'язкового визначення функціональної активності тромбоцитів.

Сучасними діагностичними протоколами передбачається визначення функціональної активності тромбоцитів та їхньої секреторної здатності насамперед у хворих із геморагічними станами здебільшого

вродженої етіології. Інформації щодо набутих змін агрегаційних властивостей тромбоцитів у клінічній практиці накопичено недостатньо, особливо в пацієнтів із ГХ. Це потребує дальшого вивчення питання, передусім у пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень у зв'язку з їхньою поширеністю та високою смертністю [1].

Сучасний метод дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів – турбидиметрична (оптична) агрегатометрія, що описана Vogt та O'Brian у середині ХХ сторіччя, рядом вчених вважається на сьогодні «золотим стандартом» визначення агрегаційної здатності тромбоцитів [2, р. 559]. Натомість, згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями [3,4], залишаються невизначеними остаточні критерії змін тромбоцитарного гемостазу в пацієнтів високого та дуже високого

Key words:

platelet aggregation, hypertension, stroke.

Pathologia

2017; 14 (1), 68–74

додаткового ризику у клінічних умовах, а також принцип аналізу агрегатограм за якісною ознакою для різних індукторів агрегації.

Отже, надалі вивчення агрегаційних властивостей тромбоцитів, особливо в пацієнтів високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику серцево-судинних ускладнень, – актуальне та своєчасне.

Мета роботи

Визначення особливостей адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена гострим ішемічним інсультом.

Матеріали і методи дослідження

Проспективне дослідження здійснили в КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя (клінічна база кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету). Після роз'яснення основних етапів клінічного дослідження та підписання інформованої згоди пацієнтів залучили до дослідження, протокол якого відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів і затверджений Етичним комітетом ЗДМУ.

У дослідженні взяло участь 98 хворих на ГХ. Діагноз ГХ верифікували відповідно до національних стандартів діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [5].

Агрегацію тромбоцитів здійснили за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «Спектроскопія, оптика і лазери – авангардні разработки (Solar)», Мінськ, Республіка Білорусь) з адреналіном (адреналіну тартрат, Здоров'я, Україна) у кінцевій концентрації індуктора агрегації 5,0 $\mu\text{моль/л}$. Протокол агрегації розроблений відповідно до міжнародних рекомендацій [3,4]. Венозну кров в об'ємі 20 мл стабілізували 3,8 % водним розчином лимоннокислого 3-заміщеного натрію 0,1 ммоль/л у співвідношенні 1 частина рідини до 9 частин крові. Для виключення контактної агрегації тромбоцитів використовували силіконізований/пластиковий медичний інструментарій. Для отримання плазми з високим вмістом тромбоцитів кров центрифугували 5–7 хв на 1000 об./хв із дальшим перенесенням надосадової рідини у кювету (в об'ємі 0,4 мл) і витримували в термостаті протягом 30 хв при температурі 37 °С. Згодом під час дальшого апаратного дослідження таку рідину вважали за 0 % світлопропускання (Т). Для отримання плазми з низьким вмістом тромбоцитів біологічний матеріал крові центрифугували повторно протягом 15 хвилин на 3000 об./хв. Отриману в такий спосіб надосадову рідину вважали плазмою з низьким вмістом тромбоцитів і використовували для дальшого апаратного калібрування (рівень світлопропускання – 100 %).

Запис агрегації тромбоцитів здійснювали безпосередньо за допомогою аналізатора, показники реєстрували автоматично з використанням програмного забезпечення для аналізу агрегаційних властивостей тромбоцитів на довжині хвилі 400–1100 нм. Методика передбачала запис зміни коефіцієнта світлопропускання в кюветі зі збагаченою тромбоцитами плазмою в динамічних умовах (перемішування магнітною мішалкою при 800–1000 об./хв).

З якісних показників аналізували вид агрегаційної кривої. Особливу увагу приділяли наявності та кількості хвиль агрегації, а також положенню агрегаційної хвилі наприкінці 10-хвилинного запису агрегації. Результатом візуальної інтерпретації агрегатограм став їхній розподіл на чотири типи агрегаційних кривих: незворотна двофазна без зниження другої хвилі агрегації (двофазна); незворотна без чіткої візуалізації першої та другої хвиль агрегації та без пригнічення другої хвилі агрегація тромбоцитів (зливна); незворотна двофазна/зливна зі зниженою другою хвилею агрегації (пригнічена); хвиля повного пригнічення агрегації тромбоцитів (відсутня), що вважалася такою при показниках максимального ступеня агрегації тромбоцитів, менших за п'ять відсотків.

Кількісні показники, що розраховували автоматично: максимальний ступінь ($T_{\text{max}, 10 \text{ min}}$) і час ($t_{T_{\text{max}, 10 \text{ min}}}$) агрегації тромбоцитів протягом 10 хв запису; нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми ($\Delta T, \%/хв$). Показники, що визначалися мануально: максимальний ступінь ($T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$) і час ($t_{T_{\text{max}, 5 \text{ min}}}$) агрегації тромбоцитів упродовж 5 хв запису; ступінь агрегації тромбоцитів на 1, 2, 3, 5, 10 хв запису ($T_{1 \text{ min}}, T_{2 \text{ min}}, T_{3 \text{ min}}, T_{5 \text{ min}}, T_{10 \text{ min}}$ відповідно); площа під кривою (методом трапеції) за 1, 2, 5 та 10 хв запису ($AUC_{1 \text{ min}}, AUC_{5 \text{ min}}, AUC_{10 \text{ min}}$ відповідно); коефіцієнти дезагрегації за 5 та 10 хв запису ($K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$ і $K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$ відповідно). Коефіцієнт дезагрегації (представлений у відсотках) є відношенням різниці T_{max} і ступеня агрегації тромбоцитів на кінець відповідного періоду розрахунку до T_{max} .

За результатами клінічного обстеження пацієнтів поділили на 2 групи. До першої включили 46 хворих на ГХ віком 63 (56–71) роки (38 % – чоловіки), які за даними «офісного» вимірювання та добового моніторування досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів першої лінії. До другої групи – 52 хворих на ГХ, що ускладнена гострим півкульним ішемічним інсультом (ГПІІ) віком 63 (56–72) роки (чоловіки – 66 %). Хворі обох груп були зіставні за віком, статтю.

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK., USA, № AXXR712D833214FAN5). Кількісні показники представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху [$Me (Q_{25}-Q_{75})$]; якісні показники – у вигляді абсолютних і відносних частот. Гіпотезу про нормальність розподілу кількісних показників аналізували з використанням критерію Шапіро–Уїлка. Різницю у групах за кількісними показниками визначали методом непараметричної статистики, використовуючи U-критерій Манна–Уїтні; за якісними показниками – критерій χ^2 . Статистична розбіжність визначалася на рівні $p < 0,05$, всі тести двосторонні.

Результати та їх обговорення

Результати описової статистики досліджуваних груп наведені в таблиці 1. Хворі на ГХ, що ускладнена ГПІІ, мали вірогідно більший рівень САТ і ДАТ, ніж хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ. Але групи не розрізнялись за частотою серцевих скорочень.

Перший крок у дослідженні – зіставлення кількісних показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів

Таблиця 1. Описові дані щодо груп гіпертензивних пацієнтів

Показник, одиниці вимірювань	Група 1 (хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ), n=46	Група 2 (хворі на ГХ, що ускладнена ГПІІ), n=52	p
Вік, роки	63 (56–71)	63 (56–72)	0,694
Чоловіки, %	38	66	0,557
САТ, мм рт. ст. (за ДМАТ)	122 (115–125)	150 (136–170)	<0,001
ДАТ, мм рт. ст. (за ДМАТ)	68 (63–73)	80 (70–92)	<0,001
ЧСС, уд./хв	67 (64–73)	68 (60–76)	0,816

Кількісні дані наведені у вигляді Ме (Q₂₅–Q₇₅); якісні – n (%); АТ: артеріальний тиск; ГХ: гіпертонічна хвороба; ДМАТ: добове монітування артеріального тиску; ГПІІ: гострий пікульний ішемічний інсульт; САТ: систолічний артеріальний тиск; ДАТ: діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2. Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового рівня АТ, та у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним інсультом, Ме (Q₂₅–Q₇₅)

Показник	Група 1 (хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ), n=46	Група 2 (хворі на ГХ, що ускладнена ГПІІ), n=52	p	Δ, %
T _{max, 10 min} , %	21,1 (8,8–64,9)	10,6 (2,7–58,2)	0,148	
t _{max, 10 min} , с	392,5 (89,0–579,0)	468,5 (78,0–583,5)	0,912	
ΔT, %/хв	15,5 (6,8–24,6)	5,9 (2,4–15,7)	0,002	62
T _{max, 5 min} , %	18,9 (6,6–47,3)	8,1 (1,5–25,9)	0,028	57
t _{max, 5 min} , с	197,0 (38,1–295,0)	101,5 (4,2–293,5)	0,028	
T _{1 min} , %	10,9 (3,2–20,5)	3,2 (0–10,4)	0,002	71
T _{2 min} , %	12,2 (3,5–26,0)	4,3 (0,650–11,00)	0,002	65
T _{3 min} , %	13,9 (4,3–33,1)	5,5 (0,2–14,8)	0,004	60
T _{5 min} , %	15,8 (5,5–46,3)	6,5 (0,8–23,9)	0,027	59
T _{10 min} , %	19,0 (4,5–56,7)	6,4 (0,9–51,7)	0,104	
AUC _{5 min} , 10 %·хв	65,6 (23,4–145,7)	24,9 (3,0–68,3)	0,004	62
AUC _{10 min} , 10 %·хв	147,6 (63,0–463,6)	59,5 (9,5–308,8)	0,018	60
AUC _{1 min} , 10 %·хв	4,8 (1,1–10,5)	0,7 (0,0–4,0)	0,002	84
K _{desagg, 5 min} , %	4,6 (1,0–21,3)	7,3 (1,6–34,0)	0,282	
K _{desagg, 10 min} , %	17,9 (1,6–52,5)	13,8 (1,1–76,9)	0,925	

Кількісні дані наведені у вигляді Ме (Q₂₅–Q₇₅); якісні: n (%); АUC (англ. *area under the curve*): площа під кривою; K_{desagg}: коефіцієнт дезагрегації; max (англ. *maximum*): максимальний; min (англ. *minute*): хвилина; n (англ. *number*): кількість спостережень; T (англ. *transparency*): коефіцієнт світлопроникнення; t (англ. *time*): час; ΔT: зміна показника коефіцієнт світлопроникнення у часі; АТ: артеріальний тиск; ГХ: гіпертонічна хвороба; ГПІІ: пікульний ішемічний інсульт; Δ: відношення різниці відповідних показників першої та другої груп до показника першої групи у відсотках.

у групах, що досліджували. Результати аналізу наведені в таблиці 2.

У хворих на ГХ, що ускладнена ГПІІ, спостерігалось статистичне зниження максимального ступеня агрегації тромбоцитів протягом 5-хвилинного запису (T_{max, 5 min}) на 57 % (p=0,028); ступеня агрегації тромбоцитів на першій (T_{1 min}) на 71 % (p=0,002), другій хвилині (T_{2 min}) на 65 % (p=0,002), на третій хвилині (T_{3 min}) на 60 % (p=0,004), на п'ятій хвилині запису (T_{5 min}) на 59 % (p=0,027); площі під кривою за першу хвилину (AUC_{1 min}) на 84 % (p=0,002), за п'ять хвилин запису (AUC_{5 min}) на 62 % (p=0,004); нахилу кривої за першу хвилину запису агрегатограми (ΔT, %/хв) на 62 % (p=0,002) порівняно з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня артеріального тиску.

Наступний крок аналізу – візуальна інтерпретація типів агрегаційних кривих і порівняння кількісних показників у межах кожного типу. На рисунку 1 наведений приклад типів агрегатограм.

Отримали результати відповідно до відзначеного вище принципу розподілу агрегатограм (табл. 3).

Хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, і хворі на ГХ, що ускладнена ішемічним пікульним інсультом (табл. 3, рис. 2), не розрізнялись між собою за питомою вагою двофазних незворотних агрегатограм без зниження другої хвили (9 (20 %) проти 15 (29 %) відповідно; p=0,306) і двофазних незворотних агрегатограм

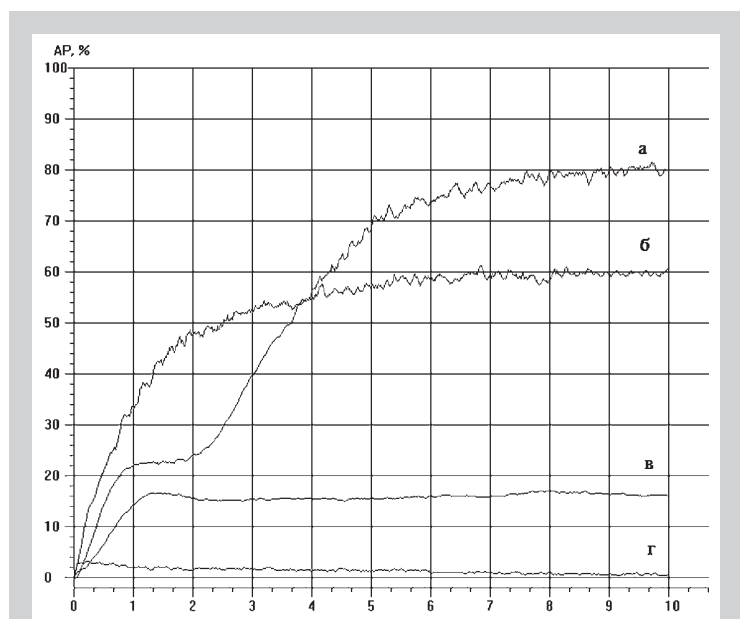
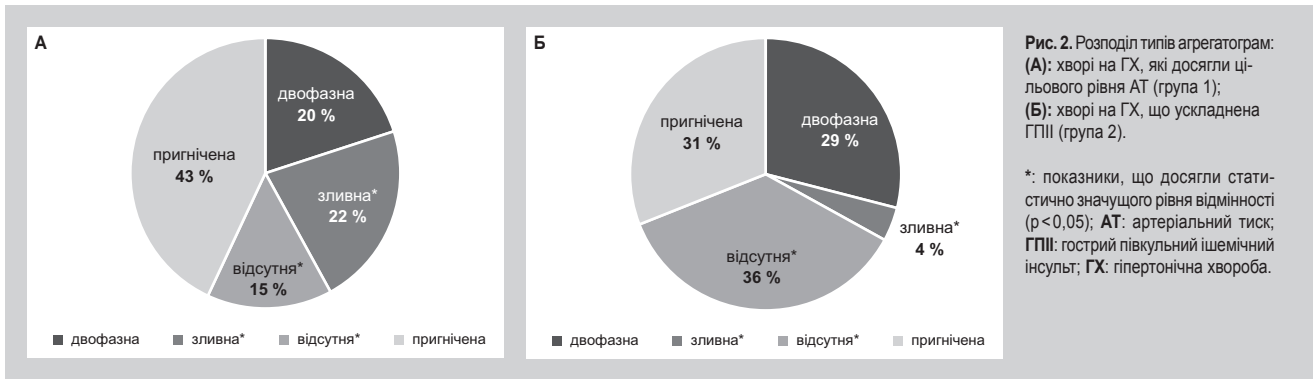


Рис. 1. Типи агрегаційних кривих відповідно до обраної візуальної класифікації: (а): незворотна двофазна без зниження другої хвили агрегації (двофазна); (б): незворотна без чіткої візуалізації першої, другої хвилю агрегації та без пригнічення другої хвили агрегації тромболітична; (в): незворотна двофазна/зливна зі зниженою другою хвилиною агрегації (пригнічена); (г): хвиля повного пригнічення агрегації тромбоцитів (відсутня).

Таблиця 3. Порівняння кількісних показників агрегатограм у групах відповідно до розподілу агрегатограм за візуальними принципом

Вид хвили	Показник, одиниць вимірювання	Група 1 (хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ), n=46	Група 2 (хворі на ГХ, що ускладнена ГПІІ), n=52	p
Неворотна двофазна без зникнення другої хвили агрегації (двофазна)	n, (%)	9 (20)	15 (29)	0,306
	T _{max, 10 min} , %	67,9 (50,9–79,9)	74,0 (63,3–98,1)	0,238
	t _{max, 10 min} , C	596,0 (578,0–598,0)	587,0 (560,0–596,0)	0,482
	ΔT, %/хв	15,8 (13,0–20,0)	15,8 (8,8–20,4)	0,726
	T _{max, 5 min} , %	47,3 (32,6–55,1)	43,8 (12,8–67,0)	0,726
	t _{max, 5 min} , C	295,0 (294,0–299,0)	297,0 (291,0–299,0)	0,815
	T _{1 min} , %	13,9 (10,5–17,1)	9,8 (2,6–17,2)	0,411
	T _{2 min} , %	16,2 (8,5–21,6)	10,8 (6,1–31,7)	1,000
	T _{3 min} , %	25,8 (10,6–31,2)	19,7 (6,4–45,0)	0,770
	T _{5 min} , %	46,3 (32,6–55,0)	42,3 (12,7–66,5)	0,682
	T _{10 min} , %	66,9 (50,1–77,1)	67,3 (59,1–96,8)	0,411
	AUC _{5 min} , 10 %·хв	114,1 (67,6–134,1)	110,3 (35,3–190,8)	0,770
	AUC _{10 min} , 10 %·хв	463,3 (309,8–470,4)	483,3 (379,6–513,55)	0,347
	AUC _{1 min} , 10 %·хв	5,4 (3,5–8,8)	3,1 (0,4–9,3)	0,318
K _{desagg, 5 min} , %	2,9 (0,2–3,4)	1,64 (0,0–5,9)	0,682	
K _{desagg, 10 min} , %	1,6 (0,3–2,8)	0,4587 (0,0–2,0)	0,446	
Неворотна двофазна/гливна зі зникненою другою хвилею агрегації (пригнічена)	n, (%)	20 (43)	16 (31)	0,222
	T _{max, 10 min} , %	13,6 (9,5–20,8)	11,4 (7,8–16,0)	0,479
	t _{max, 10 min} , C	158,5 (74,5–496,0)	325,5 (73,5–571,5)	0,937
	ΔT, %/хв	12,4 (7,2–18,4)	7,4 (5,7–14,4)	0,200
	T _{max, 5 min} , %	11,9 (8,0–18,9)	8,6 (5,0–13,8)	0,262
	t _{max, 5 min} , C	76,5 (8,5–231,0)	77,5 (4,5–271,0)	0,626
	T _{1 min} , %	9,9 (3,4–12,8)	7,3 (4,4–11,1)	
	T _{2 min} , %	10,7 (4,3–15,1)	6,2 (3,8–10,9)	0,189
	T _{3 min} , %	10,7 (6,1–15,4)	6,6 (5,0–10,5)	0,223
	T _{5 min} , %	8,4 (5,7–15,8)	8,0 (4,5–12,6)	0,519
	T _{10 min} , %	9,1 (4,5–17,7)	9,2 (4,2–13,9)	0,838
	AUC _{5 min} , 10 %·хв	45,7 (22,0–62,8)	29,4 (23,2–47,9)	0,422
	AUC _{10 min} , 10 %·хв	88,0 (51,9–142,4)	76,2 (44,2–129,0)	0,519
	AUC _{1 min} , 10 %·хв	4,0 (1,1–6,1)	3,5 (1,4–4,2)	0,648
K _{desagg, 5 min} , %	13,1 (3,8–30,0)	9,1 (4,7–19,8)	0,560	
K _{desagg, 10 min} , %	21,5 (7,6–59,7)	12,8 (2,8–38,6)	0,440	
Неворотна без цілої візуалізації першої та другої хвилі агрегації (зливна)	n, (%)	10 (22)	2 (4)	0,083
	T _{max, 10 min} , %	73,7 (42,8–78,7)	53,2 (49,0–57,3)	0,485
	t _{max, 10 min} , C	442,5 (194,0–555,0)	272,5 (221,0–324,0)	0,485
	ΔT, %/хв	30,4 (23,4–39,6)	45,2 (37,0–53,4)	0,182
	T _{max, 5 min} , %	72,0 (38,1–74,8)	36,0 (23,1–48,8)	0,182
	t _{max, 5 min} , C	292,0 (38,1–299,0)	55,3 (46,6–64,0)	0,485
	T _{1 min} , %	28,2 (26,4–31,9)	29,1 (22,3–35,8)	0,257
	T _{2 min} , %	43,2 (37,2–49,7)	32,1 (20,5–43,6)	0,364
	T _{3 min} , %	63,0 (38,1–65,8)	33,8 (18,7–48,8)	0,182
	T _{5 min} , %	70,4 (38,1–72,7)	30,1 (13,6–46,6)	0,182
	T _{10 min} , %	68,0 (34,2–78,0)	21,3 (2,5–40,0)	0,182
	AUC _{5 min} , 10 %·хв	238,5 (163,3–242,4)	144,6 (90,4–198,7)	0,182
	AUC _{10 min} , 10 %·хв	606,7 (339,7–625,3)	272,8 (127,6–418,0)	0,182
	AUC _{1 min} , 10 %·хв	13,4 (10,6–16,1)	17,6 (17,2–18,1)	0,273
K _{desagg, 5 min} , %	2,4 (0–2,8)	22,8 (4,5–41,1)	0,121	
K _{desagg, 10 min} , %	3,7 (0,9–20,1)	57,0 (18,4–95,6)	0,273	
Агрегаційна хвиля повного пригнічення агрегації тромбоцитів (відсутня)	n, (%)	7 (15)	19 (36)	0,020
	T _{max, 10 min} , %	1,9 (0,3–2,8)	1,0 (0,1–2,8)	0,572
	t _{max, 10 min} , C	300,0 (59,0–544,0)	116,0 (44,0–527,0)	0,821
	ΔT, %/хв	3,0 (0,8–6,2)	1,4 (0,0–3,0)	0,188
	T _{max, 5 min} , %	1,9 (0,0–2,2)	0,9 (0,0–2,5)	0,735
	t _{max, 5 min} , C	59,0 (0,0–173,0)	1,8 (0,0–196,0)	0,910
	T _{1 min} , %	0,3 (0,0–1,1)	0,0 (0,0–0,5)	0,279
	T _{2 min} , %	0,0 (0,0–0,9)	0,0 (0,0–1,1)	0,955
	T _{3 min} , %	0,0 (0,0–1,3)	0,0 (0,0–0,5)	0,821
	T _{5 min} , %	0,0 (0,0–1,9)	0,0 (0,0–1,6)	0,821
	T _{10 min} , %	0,0 (0,0–0,8)	0,0 (0,0–1,8)	0,651
	AUC _{5 min} , 10 %·хв	1,1 (0,0–5,5)	0,4 (0,0–3,7)	0,866
	AUC _{10 min} , 10 %·хв	1,05 (0,0–15,2)	0,7 (0,0–11,5)	0,955
	AUC _{1 min} , 10 %·хв	0,1 (0–0,2)	0,0 (0,0–0,1)	0,461
K _{desagg, 5 min} , %	100,0 (9,5–100,0)	75,6 (24,8–100,0)	0,879	
K _{desagg, 10 min} , %	100,0 (71,4–100,0)	100,0 (46,4–100,0)	0,576	

Кількісні дані наведені у вигляді Me (Q25–Q75); якісні: n (%); **AUC** (англ. *area under the curve*): площа під кривою; **K_{desagg}**: коефіцієнт дезагрегації; **max** (англ. *maximum*): максимальний; **min** (англ. *minute*): хвилина; **n** (англ. *number*): кількість спостережень; **T** (англ. *transparence*): коефіцієнт світлопроникнення; **t** (англ. *time*): час; **ΔT**: зміна показника коефіцієнт світлопроникнення в часі; **АТ**: артеріальний тиск; **ГПІІ**: півкульний ішемічний інсульт; **ГХ**: гіпертонічна хвороба; **Δ**: відношення різниці відповідних показників першої та другої груп до показника першої групи у відсотках.



зі зниженою другою хвилиною (20 (43 %) проти 16 (31 %) відповідно, $p=0,222$). Водночас серед хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, відсоток тих, хто мав агрегацію тромбоцитів без чіткої візуалізації першої та другої хвиль без пригнічення другої хвилі, був вищим порівняно з другою групою (10 (22 %) проти 2 (4 %) відповідно, $p=0,008$), а категорія хворих з ускладненим перебігом ГХ мала статистично вищий відсоток агрегатограм з ознаками повного пригнічення (7 (15 %) проти 19 (37 %) відповідно, $p=0,020$).

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями [3,4], залишаються невизначеними остаточні критерії змін тромбоцитарного гемостазу в категорії пацієнтів із набутими вадами тромбоцитів, що індуковані як патологічними станами, так і медикаментозними агентами, особливо в пацієнтів високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику.

У реальній клінічній практиці виникають певні труднощі з інтерпретацією агрегатограм у хворих, які втратили притомність або мають когнітивні розлади та не пам'ятають препаратів, котрі мають потенційний вплив на агрегацію тромбоцитів. На сьогодні в літературних фахових джерелах описано майже 100 чинників, що викликають зміни агрегаційної здатності тромбоцитів [6]. Згідно з рекомендаціями, оцінювання змін агрегації тромбоцитів унаслідок патологічних станів відбувається після відміни препаратів протягом 10 діб, що практично неможливо у хворих, які перебувають у критичних станах. Результати, що одержані під час дослідження агрегатограм, вимагають ретельного зіставлення з протоколом лікування, хоча за відзначених вище причин аналіз не може вважатись цілком вірогідним.

Незважаючи на багаторічний досвід використання методу у клінічній практиці, невизначеним залишається питання аналізу агрегатограм за якісною ознакою для різних агентів агрегації. Запропонували алгоритм якісної інтерпретації результатів відповідно до сучасних поглядів щодо цього методу дослідження та вимагає надалі виконання низки наукових робіт для визначення клінічного значення результатів, що одержали.

Результати якісного аналізу даних виявили переважання серед хворих на ГХ, котра ускладнена ішемічним інсультом, осіб із повністю пригніченою агрегацією тромбоцитів унаслідок зменшення зливних агрегатограм, що свідчить про підвищений ризик геморагічних ускладнень.

Оскільки відповідно до діючих рекомендацій [4] оптичну агрегацію тромбоцитів слід застосовувати у клініці

переважно не для ідентифікації хворих із підвищеним ризиком тромбозів (за винятком досліджень), а з метою виявлення схильності до кровотеч, то дані мають важливе клінічне значення для вдосконалення тактики ведення хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним інсультом, для запобігання геморагічній трансформації ішемічного інсульту.

Результати дослідження свідчать про пригнічення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, котра ускладнена ішемічним пікульним інсультом. Це проявляється у зниженні практично всіх показників адреналін-індукованої агрегації, особливо на початковому етапі агрегаційного процесу (статистичні розбіжності між групами отримані для показників швидкості агрегації, абсолютних значень ступеня агрегації тромбоцитів із 1 до 5 хвилини дослідження, а також показників площини цього часового проміжку) та за деякими параметрами, що характеризують кінцевий етап агрегаційного процесу *ex vivo in vitro*.

Відомо, що первинна хвиля агрегації зумовлена здатністю адреналіну змінювати проникність клітинної мембрани тромбоцитів до іонів кальцію та не залежить від утворення чи вивільнення тромбоксану A_2 . І тільки вторинна агрегація під впливом адреналіну виникає внаслідок вивільнення та продукції тромбоксану A_2 [7]. Також зауважимо: показники площі під кривою в нашому дослідженні були більш чутливими та мали статистичні відмінності за всіма індексами (за 1, 5 та 10 хв) протягом 10-хвилинного запису.

Дослідження функціональних властивостей кров'яних пластинок у гіпертензивних хворих свідчать, що тромбоцити відіграють суттєву роль у патогенезі ГХ [8]. Показано, що тромбоцити хворих на ГХ мають підвищений вміст у цитоплазмі кальцію [9], β -тромбоглобуліну [10] та порушення регуляції α_2 -адренорецепторів [11]. Дані наукової літератури вказують на зміни тромбоцитарної активності у хворих на неускладнену артеріальну гіпертензію (АГ) у бік підвищення їхніх агрегаційних властивостей.

Своєчасна діагностика, корекція порушень тромбоцитарної ланки атеротромбозу може стати запорукою поліпшення результатів профілактики та лікування життєво загрозливих станів і, як наслідок, зменшення показників серцево-судинної смертності.

Висновки

1. Турбідиметрична (оптична) агрегація тромбоцитів із використанням як індуктора адреналіну в кінцевий

концентрації 5 μмоль/л дає можливість здійснити оцінювання якісних і кількісних показників функціональної активності тромбоцитів у хворих на неускладнену та ускладнену гіпертонічну хворобу.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена гострим ішемічним півкульним інсультом, спостерігається чимале зниження (на 56–84 %) кількісних показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів порівняно з аналогічними показниками хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового рівня артеріального тиску.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена гострим ішемічним півкульним інсультом, переважають типи адреналін-індукованих агрегатограм, які характеризуються частковим чи повним пригніченням агрегаційного процесу, а також відбувається вірогідне зниження (до 4 %) виявлення типу агрегації тромбоцитів із прискореною фазою звільнення, що характеризує початок другої хвилі агрегації тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень. Наступні наукові дослідження полягають у визначенні особливостей агрегації тромбоцитів у хворих на неускладнену та ускладнену гіпертонічну хворобу з використанням інших індукторів агрегації, що передбачені сучасними міжнародними рекомендаціями, та здійсненні аналізу впливу медикаментозної терапії на зміни показників функціональної активності тромбоцитів.

Список літератури

- [1] Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах : посібник / Нац. акад. мед. наук України, Нац. наук. центр, Ін-т кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска ; під ред. В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К.: Гордон, 2016. – 261 с.
- [2] Michelson A.D. Platelets / A.D. Michelson. – Academic press, 2013. – 1398 p.
- [3] Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry / C.P.M. Hayward, K.A. Moffat, A. Raby et al. // *Am.J.Clin.Pathol.* – 2010. – Vol. 134(6). – P. 955–963.
- [4] Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1183–1189.
- [5] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України ; за ред. акад. В.М. Коваленко [та ін.]. – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
- [6] Sharathkumar A.A. Platelet function disorders [Treatment of hemophilia] / A.A. Sharathkumar, A. Shapiro. – USA: World Federation of Hemophilia, 2008. –P. 28.
- [7] Brass L. Understanding and Evaluating Platelet Function / L. Brass // *Hematology.* – 2010. – Vol. 1. – P. 387–396.
- [8] Система гемостаза при гипертонической болезни / Т.Е. Цимбалова, В.Г. Баринов, Д.А. Затеишчиков и др. // *Новости науки и техники : реферативный сборник. Серия: Медицина. Выпуск: Гематология.* – 1999. – № 6. – С. 1–10.
- [9] Le Quan Sang K.H. Increased platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension / K.H. Le Quan Sang, M.A. Devynck // *J. Hypertens.* – 1986. – Vol. 4. – P. 567–574.
- [10] Keskin A. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension / A. Keskin, M. Tombuloglu, F. Buyukkececi // *Jpn. Heart J.* – 1994. – Vol. 35(6). – P. 757–763.
- [11] Relationship between arterial blood pressure disturbances and alpha adrenoceptors density / M. Galinier, J.M. Senard, P. Valet et al. // *Clin. and Exp. Hypertens.* – 1994. – Vol. 16. – №3. – P. 373–389.
- [12] Hayward, C. P. M., Moffat, K. A., Raby, A., Israels, S., Plumhoff, E., Flynn, G., & Zehnder, J. L. (2010) Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J ClinPathol*, 134(6), 955–963. doi: <https://doi.org/10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS>.
- [13] Cattaneo, M., Cerletti, C., Harrison, P., Hayward, C. P. M., Kenny, D., Nugent, D., et al. (2013) Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*, 11, 1183–1189. doi: 10.1111/jth.12231.
- [14] Kovalenko, V. M. (Ed) (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Kласифікація, standarty diahnostryky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- [15] Sharathkumar, A. A., & Shapiro, A. (2008) *Platelet function disorders [Treatment of hemophilia]*. USA: World Federation of Hemophilia.
- [16] Brass, L. (2010) Understanding and evaluating platelet function. *Hematology*, 1, 387–396. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.387.
- [17] Cimbalo, T. E., Barinov, V. G., Zatejshchikov, D. A., & Kudryashova, O. Yu. (1999) *Sistema gemostaza pri gipertonicheskoj bolezni [Hemostasis system in hypertensive disease]*. *Novosti nauki i tehniki: referativnyj sbornik. Seriya: Medicina. Vypusk: Gematologiya*, 6, 1–10. [in Russian].
- [18] Le Quan Sang, K. H., & Devynck, M. A. (1986) Increased platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension. *J Hypertens*, 4(5), 567–574. doi: 10.1097/00004872-198610000-00008.
- [19] Keskin, A., Tombuloglu, M., & Buyukkececi, F. (1994) Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. *Jpn Heart J*, 35(6), 757–763. doi: 10.1536/hj.35.757.
- [20] Galinier, M., Senard, J.M., Valet, P., Doazan, J. P., Durrieu, G., Tran, M. A. (1994) Relationship between arterial blood pressure disturbances and alpha adrenoceptors density. *Clin and Exp Hypertens*, 16(3), 373–389. <http://dx.doi.org/10.3109/10641969409072223>.

Відомості про авторів:

Жеманюк С. П., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Жеманюк С. П., аспирант, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Zhemanjuk S. P., Postgraduate Student, Assistant of the Department of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 20.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.03.2017

References

- [1] Kovalenko, V. M., & Kornatskyi, V. M. (Eds) (2016) *Problemy zdorovia i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennia v suchasnykh umovakh [Health and medical care problems, and up-to-day improvement model]*. Kyiv: Hordon [in Ukrainian].
- [2] Michelson, A. D. (2013) *Platelets*, Academic press.