

Вплив нормалізації (досягнення цільового рівня) артеріального тиску на зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова:
гіпертонічна хвороба, агрегація тромбоцитів, адреналін.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 270–275

DOI:
10.14739/2310-1210.2017.3.100588

E-mail:
zhemanyuk.s@gmail.com

Недостатньо даних щодо впливу нормалізації артеріального тиску на агрегаційні властивості тромбоцитів і впливу антигіпертензивних препаратів на тромбоцитарний гемостаз.

Мета роботи – вивчення змін адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів при досягненні хворими на гіпертонічну хворобу цільового рівня артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи. До дослідження залучено 149 хворих на ГХ II стадії, II ступеня, яких поділено на 2 групи залежно від цільового рівня артеріального тиску. До першої групи увійшло 48 хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, до другої групи – 101 хворий на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ. Групи хворих були зіставні за віком. Усім пацієнтам здійснено ДМАТ і турбидиметричну агрегатометрію.

Результати. Групи хворих на ГХ, які досягли та не досягли цільового рівня АТ, зіставні за типами агрегатограм. Питома вага «двофазної» агрегації становила 19 % хворих першої групи та 22 % хворих другої групи ($p=0,675$), «сливної» – 16 % і 13 % ($p=0,622$), «пригніченої» – 48 % і 56 % ($p=0,362$), «відсутньої» – 17 % і 9 % ($p=0,156$) відповідно. Хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня артеріального тиску, з «двофазною» кривою адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів мали на 36,4 % ($p=0,001$) більший максимальний ступінь агрегації протягом 5 хвилин запису, на 14,8 % ($p=0,009$) більший максимальний ступінь агрегації протягом 10 хвилин запису, на 28,3 % ($p=0,023$) більший ступінь агрегації на третій хвилині, на 34,3 % ($p=0,002$) більший ступінь агрегації на п'ятій хвилині, на 28,0 % ($p=0,009$) більшу площу під кривою агрегації на п'ятій хвилині, та на 21,4 % ($p=0,005$) на десятій хвилині, ніж аналогічні показники у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ.

Висновки. Досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу супроводжується різноспрямованими змінами агрегаційних властивостей тромбоцитів. Нормалізація артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу у 36 % випадків асоціюється зі зниженням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Ключевые слова:
гипертоническая болезнь, агрегация тромбоцитов, адреналин.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 270–275

Влияние нормализации (достижения целевого уровня) артериального давления на изменения показателей адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных гипертонической болезнью

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Недостаточно данных о влиянии нормализации артериального давления на агрегацию тромбоцитов и влиянии антигипертензивных препаратов на тромбоцитарный гемостаз.

Цель работы – изучение изменений адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов при достижении больными гипертонической болезнью целевого уровня артериального давления под влиянием АД.

Материалы и методы. К исследованию привлечены 149 больных ГБ II стадии, II степени, которые были распределены на 2 группы в зависимости от целевого уровня артериального давления. В первую группу вошли 48 больных ГБ, достигших целевого уровня АД, во вторую – 101 больной ГБ, не достигший целевого уровня АД. Группы больных были сопоставимы по возрасту. Всем пациентам проведены СМАД и турбидиметрическая агрегатометрия.

Результаты. Группы больных ГБ, которые достигли и не достигли целевого уровня АД, были сопоставимы по типам агрегатограмм. Удельный вес «двухфазной» агрегации составил 19 % больных первой группы и 22 % больных второй группы ($p=0,675$), «сливной» – 16 % и 13 % ($p=0,622$), «подавленной» – 48 % и 56 % ($p=0,362$), «недостающей» – 17 % и 9 % ($p=0,156$) соответственно. Больные ГБ, не достигшие целевого уровня артериального давления, с «двухфазной» кривой адреналин-индуцированной агрегацией тромбоцитов имели на 36,4 % ($p=0,001$) большую максимальную степень агрегации в течение 5 минут записи, на 14,8 % ($p=0,009$) большую максимальную степень агрегации в течение 10 минут записи, на 28,3 % ($p=0,023$) большую степень агрегации на третьей минуте, на 34,3 % ($p=0,002$) большую степень агрегации на пятой минуте, на 28,0 % ($p=0,009$) большую площадь под кривой агрегации на пятой минуте, и на 21,4 % ($p=0,005$) на десятой минуте, чем аналогичные показатели у больных ГБ, достигших целевого уровня АД.

Выводы. Достижение целевого уровня артериального давления у больных гипертонической болезнью сопровождается разнонаправленными изменениями агрегации тромбоцитов. Нормализация артериального давления у больных гипертонической болезнью в 36 % случаев ассоциируется со снижением адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Effect of blood pressure normalization (reaching the target level) on epinephrine-induced platelet aggregation changes in patients with hypertension

V. V. Syvolap, S. P. Zhemanyuk

There is a little data about the impact of blood pressure normalization on platelet aggregation properties and the impact of antihypertensive drugs on platelet hemostasis.

Aim. To study adrenaline-induced platelet aggregation changes in patients with hypertension achieving target blood pressure under the influence of antihypertensive therapy.

Material and Methods. The study involved 149 patients with stage II, second degree EH, who were divided into 2 groups based on target levels of blood pressure. The first group included 48 patients with essential hypertension who achieved target levels of blood pressure, the second group – 101 patients with EH, who have not reached the target blood pressure. Groups of patients were comparable in age. All patients were performed by DMAP and LTA.

Results. Groups EH patients who achieved and did not achieve the target blood pressure were comparable by the types of aggregations. The percentage of “two-phase” aggregation was 19 % of the first group patients and 22 % of the second group patients ($p=0.675$), “drain” 16 % and 13 % ($p=0.622$) respectively, “oppressed” 48 % and 56 % ($p=0.362$) respectively, “missing” 17 % and 9 % ($p=0.156$), respectively. Patients with essential hypertension who have not reached the target level of blood pressure had the “two-phase” curve adrenaline-induced platelet aggregation 36.4 % ($p=0.001$) greater than the maximum degree of aggregation within 5 minutes of recording, 14.8 % ($p=0.009$) greater than the maximum degree of aggregation within 10 minutes of recording, 28.3 % ($p=0.023$) greater degree of aggregation on the third minute, 34.3 % ($p=0.002$) greater degree of aggregation on the fifth minute, 28.0 % ($p=0.009$) greater area under the curve of aggregation on the fifth minute, and 21.4 % ($p=0.005$) on the ten minute than similar rates in patients with EH, who have achieved the target blood pressure.

Conclusions. Achieving target blood pressure in patients with hypertension is accompanied by multidirectional changes of platelets aggregation properties. Normalization of blood pressure in patients with hypertension in 36 % of cases is associated with reduced epinephrine-induced platelet aggregation.

Рівень артеріального тиску, безперечно, дуже важливий, але це не єдиний чинник із переліку факторів, що визначають прогноз хворих на артеріальну гіпертензію. У патогенезі гіпертонічної хвороби та її ускладнень важлива роль належить тромбоцитам: зміни їхньої кількості та функціональних властивостей супроводжуються вивільненням вазоактивних медіаторів, котрі провокують локальний вазоспазм і збільшують своєю чергою агрегацію тромбоцитів, що підвищує ризик тромботичних ускладнень. Але порушення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу не вивчені з позиції стратифікації додаткового кардіоваскулярного ризику, а даних щодо впливу антигіпертензивних препаратів на тромбоцитарний гемостаз недостатньо. Бракує також даних щодо впливу нормалізації артеріального тиску на агрегаційні властивості тромбоцитів. У фаховій літературі наводяться дані про те, що досягнення нормотензивних значень артеріального тиску під впливом лікування не супроводжується синхронною нормалізацією тромбоцитарного гемостазу [1].

Мета роботи

Вивчення змін адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів при досягненні хворими на гіпертонічну хворобу цільового рівня артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в кардіологічному відділенні КУ «б мська клінічна лікарня» м. Запоріжжя, що є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ). До дослідження залучили 149 хворих на ГХ II стадії, II ступеня. Діагноз ГХ встановлений

відповідно до протоколів і стандартів діагностики, лікування АГ [2]. Обов'язковою була процедура підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Усі хворі здійснювали контроль за рівнем артеріального тиску шляхом застосування комбінації антигіпертензивних препаратів (не менше двох) першої лінії в оптимальних добових дозах. Усім пацієнтам виконане добове моніторування артеріального тиску за допомогою регістратора «Кардіотехніка» (Санкт-Петербург, РФ). Артеріальний тиск вимірювався аускультативним та осцилометричним способами вдень кожні 15 хвилин, вночі – кожні 30 хвилин протягом 24–26 годин, але не менше ніж 18 годин. Перші дві години під час аналізу не враховувались. До аналізу залучались тільки ті результати моніторування, які відповідали стандартам якісного ДМАТ [3,4].

Агрегацію тромбоцитів вивчали за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «Спектроскопія, оптика и лазеры – авангардные разработки (Solar)», Мінськ, Республіка Білорусь). Як індуктор агрегації використовували адреналіну тартрат (Здоров'я, Україна) в кінцевій концентрації 5,0 $\mu\text{моль/л}$. Протокол агрегації розроблений відповідно до міжнародних рекомендацій [5,6].

Агрегаційні криві аналізувались за такими якісними критеріями: первинна-вторинна, кількість фаз (одна – дві), зворотність (зворотна – незворотна). Усі агрегатограми розподілили за якісними ознаками на чотири типи: незворотна двофазна агрегація без зниження другої хвилі (далі двофазна); незворотна агрегація без чіткої візуалізації першої та другої хвилі й без пригнічення другої хвилі (далі зливна); незворотна двофазна/зливна агрегація зі зниженою другою хвилею (далі пригнічена); хвиля повного пригнічення агрегації тромбоцитів (далі відсутня), що вважалася такою при показниках максимального ступеня агрегації тромбоцитів менше ніж п'ять відсотків [7].

Автоматично розраховувались такі кількісні показ-

Key words:
hypertension,
platelet aggregation,
adrenaline.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (3), 270–275

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

Хворих поділили на 2 групи залежно від цільового рівня артеріального тиску. До першої групи увійшло 48 хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, до другої групи – 101 хворий на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ. Групи хворих зівставні за віком ($60,39 \pm 10,74$ року проти $62,80 \pm 9,63$; $p=0,181$). Проте групи розрізнялись за статтю. У групі хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, переважали жінки (60% проти 39,8%; $p=0,021$).

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Нормальність розподілу кількісних ознак аналі-

зували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Дані описової статистики надані у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$) для показників, що мали нормальний розподіл, та медіани з міжквартильним розмахом – $Me (Q_{25}-Q_{75})$ для параметрів, що мали ненормальний розподіл. Порівняння показників у групах здійснили із застосуванням критеріїв Стьюдента та Манна–Уїтні відповідно. Статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Попри тенденцію до переважання максимального часу та агрегації тромбоцитів протягом 5 ($t_{T_{\max,5 \text{ min}}}$) та 10 ($t_{T_{\max,10 \text{ min}}}$) хвилин запису у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ, жоден із досліджуваних показників не наблизився до рівня статистичної вірогідності (табл. 1).

Отже, групи хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли та не досягли цільового рівня АТ, за всіма кількісними показниками адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів вірогідно не відрізнялися. На наш погляд, причиною відсутності статистично вірогідних розбіжностей параметрів агрегації стало порівняння кількісних показників агрегації тромбоцитів у цілому по групах без

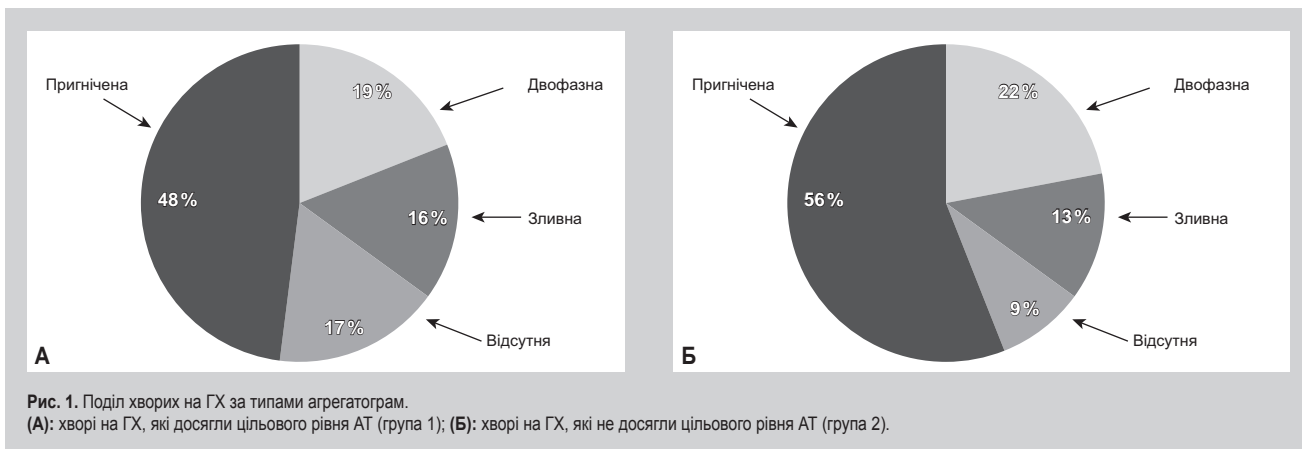


Рис. 1. Поділ хворих на ГХ за типами агрегатограм. (А): хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ (група 1); (Б): хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ (група 2).

Таблиця 1. Показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли та не досягли цільового рівня АТ

Показник, одиниці вимірювань	Хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, n=48	Хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ, n=101	p
$T_{\max,10 \text{ min}}, \%$	21,5 (9,5–69,2)	21,1 (12,2–61,90)	0,714
$t_{T_{\max,10 \text{ min}}}, \text{с}$	422,5 (96,0–582,0)	480,0 (106,0–579,0)	0,586
$\Delta T, \%/хв$	16,2 (7,2–24,8)	12,4 (6,6–21,4)	0,419
$T_{\max,5 \text{ min}}, \%$	20,2 (6,9–50,3)	17,7 (9,5–53,4)	0,597
$t_{T_{\max,5 \text{ min}}}, \text{с}$	231,0 (48,6–295,5)	252,0 (38,4–294,0)	0,986
$T_{1 \text{ min}}, \%$	11,5 (3,3–23,7)	13,0 (7,1–19,3)	0,717
$T_{2 \text{ min}}, \%$	13,15 (3,8–28,1)	14,8 (7,6–23,7)	0,693
$T_{3 \text{ min}}, \%$	14,35 (4,8–33,2)	15,2 (8,0–31,9)	0,666
$T_{5 \text{ min}}, \%$	17,1 (5,6–48,7)	16,9 (8,8–51,6)	0,470
$T_{10 \text{ min}}, \%$	19,6 (4,5–65,6)	17,7 (6,9–55,7)	0,841
$AUC_{1 \text{ min}}, 10 \text{ \%} \cdot хв$	5,1 (1,0417–11,0)	5,1 (2,8–7,8292)	0,879
$AUC_{5 \text{ min}}, 10 \text{ \%} \cdot хв$	66,6 (22,0–148,6)	64,0 (36,0–142,5)	0,895
$AUC_{10 \text{ min}}, 10 \text{ \%} \cdot хв$	161,9 (60,2–467,0)	161,8 (81,1625–440,6)	0,867
$K_{\text{desagg},5 \text{ min}}, \%$	3,9 (0,5–20,4)	3,0 (0,3–11,9)	0,397
$K_{\text{desagg},10 \text{ min}}, \%$	17,0 (1,5–50,1)	5,9 (1,2–37,5)	0,228

Кількісні дані наведені у вигляді $Me (Q_{25}-Q_{75})$, якісні – $n (\%)$; **AUC** (англ. *area under the curve*): площа під кривою; K_{desagg} : коефіцієнт дезагрегації; **max** (англ. *maximum*): максимальний; **min** (англ. *minute*): хвилину; **n** (англ. *number*): кількість спостережень; **T** (англ. *transparency*): коефіцієнт світлопроникнення; **t** (англ. *time*): час; ΔT : зміна показника коефіцієнта світлопроникнення в часі.

урахування типів кривих агрегації в кожній із груп хворих на ГХ. Ось чому виникла необхідність аналізу залежно від типів кривих агрегації.

Під час якісного аналізу (рис. 1, табл. 2) агрегатограм (за типами кривих) встановили, що питома вага «двофазної» агрегації становила 19% хворих першої групи та 22% хворих другої групи ($p=0,675$), «зливної» – у 16% і 13% ($p=0,622$), «пригніченої» – у 48% і 56% ($p=0,362$), «відсутньої» – у 17% і 9% ($p=0,156$) відповідно. Тобто групи хворих на ГХ, які досягли та не досягли цільового рівня АТ, були зіставні за типами агрегатограм.

Порівняльний аналіз кількісних показників агрегації тромбоцитів у межах кожного типу агрегаторами дав змогу з'ясувати: хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня артеріального тиску, з «двофазною» кривою адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів мали на 36,4% ($p=0,001$) більший максимальний ступінь агрегації впродовж 5 хвилин запису ($T_{\max,5 \text{ min}}$), на 14,8% ($p=0,009$) більший максимальний ступінь агрегації протягом 10 хвилин запису ($T_{\max,10 \text{ min}}$), на 28,3% ($p=0,023$) більший ступінь агрегації на третій хвилині ($T_{3 \text{ min}}$), на 34,3% ($p=0,002$) більший ступінь агрегації на п'ятій хвилині ($T_{5 \text{ min}}$), на 28,0% ($p=0,009$) більшу площу під кривою агрегації на п'ятій хвилині ($AUC_{5 \text{ min}}$) та на 21,4% ($p=0,005$) на десятій хвилині ($AUC_{10 \text{ min}}$), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ. Дані, що одержали, свідчать про вірогідне переважання ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ і мають незворотну «двофазну» агрегацію тромбоцитів.

Порівнюючи кількісні параметри агрегатограм з ознаками «пригнічення» у хворих на ГХ із різними рівнями цільового артеріального тиску, з'ясували, що показник ΔT (нахил кривої за першу хвилину запису) – на 56,6% ($p=0,048$) нижчий у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

У хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня артеріального тиску, із «зливними» агрегатограмами також були меншими такі показники: максимальний ступінь агрегації тромбоцитів на 5 хвилині ($T_{\max,5 \text{ min}}$) – на 38,4% ($p<0,001$), максимальний ступінь агрегації тромбоцитів на 10 хвилині ($T_{\max,10 \text{ min}}$) – на 41,6% ($p<0,001$), час агрегації тромбоцитів за 5 хвилин запису ($t_{\max,5 \text{ min}}$) – на 18,1% ($p=0,016$), ступінь агрегації на третій хвилині ($T_{3 \text{ min}}$) – на 40,6% ($p<0,001$), ступінь агрегації на п'ятій хвилині ($T_{5 \text{ min}}$) – на 40,7% ($p<0,001$), ступінь агрегації на десятій хвилині ($T_{10 \text{ min}}$) – на 39,3% ($p=0,003$), площа під кривою за п'ять хвилин запису ($AUC_{5 \text{ min}}$) – на 26,9% ($p=0,001$) та площа під кривою за десять хвилин запису ($AUC_{10 \text{ min}}$) – на 30,4% ($p<0,001$), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ.

При повному пригніченні адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, які досягли та не досягли цільового рівня АТ, були відсутні вірогідні розбіжності більшості показників агрегатограм за винятком показника ступеня агрегації на десятій хвилині ($T_{10 \text{ min}}$), останній виявився вірогідно більшим ($p=0,046$) у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

Отже, досягнення цільового рівня артеріального тиску хворими на ГХ під час застосування препаратів першої лінії (не менше двох) не супроводжується односпрямованими змінами агрегаційних властивостей

тромбоцитів, що зумовлені адреналіновою стимуляцією в кінцевій концентрації індуктора 5 $\mu\text{моль/л}$. Тільки 36% хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового рівня артеріального тиску на тлі антигіпертензивної терапії, мають зниження адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Про це переконливо свідчать нижчі показники агрегації тромбоцитів (ступеня та площі під кривою) у хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, у порівнянні з аналогічними показниками агрегації у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ. Проте така закономірність простежується тільки при кількісному аналізі незворотних «двофазних» агрегатограм без зниження другої хвилині агрегації та агрегатограм з ознаками повного пригнічення «відсутньої».

У хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ, у 69% випадків реєструються агрегатограми з ознаками незворотної агрегації без чіткої візуалізації першої та другої хвиль та без пригнічення другої хвилині (зливної); та незворотної двофазної/зливної агрегації зі зниженою другою хвилею (пригніченої). Порівнюючи кількісні показники цих двох типів агрегатограм, спостерігали вірогідно нижчі значення ступеня та площі під кривою адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

Теоретично є підстави припускати, що нормалізація артеріального тиску у хворих на ГХ може супроводжуватись зниженням агрегації тромбоцитів. В організмі пряма адреналінова агрегація тромбоцитів відсутня, що пов'язано з низькою концентрацією адреналіну та відносно високим вмістом кальцію у плазмі. Але адреналін здатен потенціювати дію інших агоністів, що проявляється навіть при його концентрації 0,01 $\mu\text{моль/л}$. При будь-яких патологічних станах (палінні, стресах, кардіогенному шокові, підвищенні артеріального тиску) рівень адреналіну підвищується до 0,6 $\mu\text{моль/л}$, і він стає фактором внутрішньо-судинної агрегації тромбоцитів.

У хворих на артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, атеросклероз, новоутворення, гестоз відбувається також пошкодження ендотелію та значуще підвищення рівня фактора фон Вілебранда (ФВ). В умовах підвищення артеріального тиску (*in vivo* в умовах дії сил зсуву, що перевищують нормальні) тромбоцити можуть спонтанно активуватися (без контакту з субендотелієм), що пов'язано з підвищенням афінності ФВ до рецепторів тромбоцитів. ФВ зв'язується з глікопротеїнами GP Ib та GP IIb/IIIa одночасно, що призводить до утворення рухомих тромбоцитарних агрегатів. Цей процес підсилюється АДФ та адреналіном. Найінтенсивніше адгезія тромбоцитів, що пов'язана з фактором фон Вілебранда (ФВ), відбувається при високих швидкостях зсуву в артеріях. [8].

Отже, нормалізація артеріального тиску через цілу низку позитивних змін в організмі, як-от: зниження вмісту адреналіну та фактора фон Вілебранда у плазмі, зменшення пошкоджувальної дії сил зсуву на ендотелій артерій, може сприяти зниженню агрегаційних властивостей тромбоцитів. Але в реальній клінічній практиці ми отримали лише у третини (36%) хворих на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, вірогідне зниження показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (у кінцевій концентрації індуктора 5 $\mu\text{моль/л}$), а у решти хворих на ГХ агрегація тромбоцитів залишилась підвищеною.

Таблиця 2. Порівняння кількісних показників агрегатограм у групах відповідно до розподілу агрегатограм за типами кривих

Вид хвилі	Показник, одиниці вимірювань	Хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ, n=48	Хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ, n=101	p
Незворотна двофазна агрегація без зниження другої хвилі (двофазна)	n (%)	9 (19%)	22 (22%)	0,675
	T _{max,10 min} , %	70,4 (60,8–79,9)	82,6 (76,3–94,8)	0,009
	t _{max,10 min} , c	593,0 (578,0–597,0)	564,0 (527,0–583,0)	0,086
	ΔT, %/хв	15,8 (13,0–20,0)	21,3 (12,2–25,4)	0,356
	T _{max,5 min} , %	47,3 (37,1–55,1)	74,4 (58,8–83,8)	0,001
	t _{max,5 min} , c	294,0 (294,0–298,0)	297,0 (293,0–299,0)	0,428
	T _{1 min} , %	13,9 (10,5–17,1)	15,8 (13,0–21,0)	0,379
	T _{2 min} , %	16,2 (8,5–25,5)	22,2 (15,6–25,9)	0,273
	T _{3 min} , %	25,8 (10,6–31,2)	36,0 (28,6–52,3)	0,023
	T _{5 min} , %	46,3 (36,9–55,0)	70,5 (57,8–79,5)	0,002
	T _{10 min} , %	68,6 (56,7–77,1)	79,0 (72,0–88,8)	0,086
	AUC _{5 min} , 10%·хв	118,9 (67,6–134,1)	165,2 (138,1–231,0)	0,009
	AUC _{10 min} , 10%·хв	463,3 (404,4–470,4)	589,8 (511,3–646,4)	0,005
	AUC _{1 min} , 10%·хв	5,4 (3,5–8,8)	6,4 (4,1–9,1)	0,428
	K _{desagg,5 min} , %	2,9 (0,5–3,4)	2,1 (0,0–4,4)	0,915
K _{desagg,10 min} , %	1,86 (1,5–2,8)	1,9 (0,3–4,6)	1,000	
Незворотна двофазна агрегата з зниженою другою хвилею агрегатації (приніжена)	n (%)	23 (48%)	57 (56%)	0,362
	T _{max,10 min} , %	18,7 (10,9–24,0)	16,5 (11,8–22,2)	0,696
	t _{max,10 min} , c	181,0 (77,0–553,0)	200,0 (91,0–577,0)	0,561
	ΔT, %/хв	16,6 (8,4–24,6)	10,6 (6,8–16,8)	0,048
	T _{max,5 min} , %	15,8 (8,8–22,7)	13,6 (9,2–17,9)	0,486
	t _{max,5 min} , c	76,0 (9,6–251,0)	88,0 (15,0–273,0)	0,519
	T _{1 min} , %	10,9 (6,2–17,2)	11,3 (7,1–13,8)	0,858
	T _{2 min} , %	11,2 (8,1–19,6)	12,5 (7,6–15,7)	0,605
	T _{3 min} , %	13,5 (6,9–19,6)	12,6 (8,0–16,9)	0,554
	T _{5 min} , %	10,9 (6,0–22,1)	12,7 (7,4–17,9)	0,950
	T _{10 min} , %	15,4 (4,7–20,6)	11,7 (6,4–18,2)	0,849
	AUC _{5 min} , 10%·хв	55,0 (28,0–80,8)	53,2 (36,0–68,6)	0,800
	AUC _{10 min} , 10%·хв	133,3 (63,0–191,0)	119,0 (75,8–179,0)	0,849
	AUC _{1 min} , 10%·хв	4,6 (1,1–8,4)	4,6 (2,8–5,7)	0,576
	K _{desagg,5 min} , %	9,1 (2,5–23,6)	3,4 (1,0–13,2)	0,192
K _{desagg,10 min} , %	20,0 (3,5–47,7)	16,1 (1,4–38,6)	0,460	
Незворотна агрегата без чіткої візуалізації першої та другої хвилі (злівна) без пригнічення другої хвилі	n (%)	8 (16%)	13 (13%)	0,622
	T _{max,10 min} , %	78,3 (73,7–80,6)	55,3 (45,2–68,5)	<0,001
	t _{max,10 min} , c	519,0 (427,5–555,5)	499,0 (410,0–580,0)	0,916
	ΔT, %/хв	30,4 (26,3–40,9)	37,6 (24,2–44,0)	0,697
	T _{max,5 min} , %	73,9 (72,0–77,5)	53,4 (43,9–60,1)	<0,001
	t _{max,5 min} , c	297,5 (292,0–299,5)	252,0 (172,0–285,0)	0,016
	T _{1 min} , %	29,9 (26,5–34,7)	31,0 (23,3–32,6)	0,697
	T _{2 min} , %	49,2 (41,9–55,6)	41,8 (36,9–48,3)	0,076
	T _{3 min} , %	65,4 (63,0–66,7)	46,5 (38,7–49,6)	<0,001
	T _{5 min} , %	72,6 (70,4–75,6)	51,6 (42,2–60,1)	<0,001
	T _{10 min} , %	77,6 (68,0–79,2)	55,7 (41,5–68,1)	0,003
	AUC _{5 min} , 10%·хв	241,7 (238,5–262,4)	190,5 (167,7–215,1)	0,001
	AUC _{10 min} , 10%·хв	623,6 (606,7–631,7)	478,4 (360,7–515,6)	<0,001
	AUC _{1 min} , 10%·хв	13,4 (11,1–15,4)	16,6 (11,5–18,3)	0,374
	K _{desagg,5 min} , %	1,4 (0,0–2,7)	1,1 (0,0–3,5)	0,500
K _{desagg,10 min} , %	1,1 (0,9–3,7)	2,6 (1,3–5,7)	0,414	
Повне пригнічення агрегатації тромбоцитів (відсутня)	n (%)	8 (17%)	9 (9%)	0,156
	T _{max,10 min} , %	2,1 (0,6–3,30)	3,5 (1,5–4,2)	0,200
	t _{max,10 min} , c	185,0 (60,0–475,0)	543,0 (88,0–555,0)	0,139
	ΔT, %/хв	3,4 (1,8–5,9)	4,2 (2,8–4,2)	0,815
	T _{max,5 min} , %	2,0 (0,3–2,5)	2,7 (1,8–3,8)	0,139
	t _{max,5 min} , c	64,5 (0,0–151,0)	255,0 (31,0–271,0)	0,277
	T _{1 min} , %	0,6 (0,0–1,4)	0,1 (0,0–1,5)	0,888
	T _{2 min} , %	0,5 (0,0–1,3)	1,2 (0,2–2,0)	0,321
	T _{3 min} , %	0,3 (0,0–1,4)	1,3 (0,9–2,2)	0,093
	T _{5 min} , %	0,0 (0,0–1,6)	2,1 (1,4–2,6)	0,114
	T _{10 min} , %	0,0 (0,0–1,0)	1,9 (0,7–3,5)	0,046
	AUC _{5 min} , 10%·хв	1,7 (0,2–7,5)	5,1 (3,8–9,3)	0,321
	AUC _{10 min} , 10%·хв	1,7 (0,2–15,5)	17,0 (9,7–21,1)	0,139
	AUC _{1 min} , 10%·хв	0,2 (0,0–0,3)	0,1 (0,0–0,4)	0,888
	K _{desagg,5 min} , %	84,2 (9,5–100,0)	29,7 (11,1–63,2)	0,529
K _{desagg,10 min} , %	100,0 (69,9–100,0)	23,3 (12,3–82,9)	0,059	

Кількісні дані представлено 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. *transparency*): коефіцієнт світлопроникнення; **t** (англ. *time*): час; **ΔT**: зміна показника коефіцієнт світлопроникнення в часі.

Висновки

1. Досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу супроводжується різноспрямованими змінами агрегаційних властивостей тромбоцитів.

2. Нормалізація артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу в 36% випадків асоціюється зі зниженням адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Вірогідне зниження показників ступеня та площі під кривою агрегатограм наявне у хворих на ГХ тільки з двома типами кривих: незворотною двофазною агрегацією без зниження другої хвилі (двофазною) та з повним пригніченням агрегації тромбоцитів (відсутня агрегація).

3. У хворих на гіпертонічну хворобу, які досягли цільового рівня АТ і мали незворотну двофазну/зливну зі зниженою другою хвилею агрегації (пригнічену) та незворотну агрегацію без чіткої візуалізації першої та другої хвилі (зливну) без пригнічення другої хвилі агрегатограми, кількісні показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів навіть перевищували аналогічні параметри агрегації у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням змін агрегаційних властивостей тромбоцитів методом світлової трансмісійної агрегатометрії (LTA – light-transmission aggregometry) з різними індукторами (АДФ та адреналіном у кінцевій концентрації 10 $\mu\text{моль/л}$) у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лікування.

Список літератури

- [1] Дворянчикова Ж.Ю. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на некоторые показатели плазменного, сосудистого гемостаза, агрегацию тромбоцитов и липидный сектор крови у больных артериальной гипертензией: диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.00.06 / Ж.Ю. Дворянчикова. – М., 2002. – 175 с.
- [2] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України ; за ред. акад. В.М. Коваленко та ін. – К. : Моріон, 2016. – 192 с.
- [3] European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 32. – №9. – P. 1731–1768.
- [4] European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati, G. Stergiou, E. O'Brien et al. // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – №7. – P. 1359–1360.
- [5] 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. – P. 955–963.
- [6] Sharathkumar A.A. Platelet function disorders [Treatment of hemophilia] / A.A. Sharathkumar, A. Shapiro. *World Federation of Hemophilia.* – 2008. – №19. – P. 22.
- [7] Quiroga T. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders / T. Quiroga, D. Mezzano // *Hematology 2012. American Society of Hematology Education Book.* – 2012. – Vol. 2012. – №1. – P. 466–474.
- [8] Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В.И. Козловский, О.М. Ковтун, О.П. Сероухова и др. // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2013. – Т. 12. – №4. – С. 79–91.

References

- [1] Dvoryanchikova, Zh. Yu. (2002) *Vliyaniye ingibitorov angiotensin-prevrashchayushchego fermenta na nekotorye pokazateli plazmennogo, sosudistogo gomeostaza, agregatsiyu trombocitov i lipidnyj sektor krovi u bol'nykh arterial'noj giperteniej* (Dis...kand. med. nauk). [The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on certain indices of plasma, vascular hemostasis, platelet aggregation and lipid blood sector in patients with arterial hypertension. Dr. med. sci. diss.]. Moscow. [in Russian].

- [2] Kovalenko, V. M. (Ed.) (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia* [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- [3] O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2013) European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 31(9), 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328383e964.
- [4] Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2014) European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 32(7), 1359–1360. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
- [5] Hayward, C. P., 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.Clin.Pathol.*, 134, 955–963. doi: 10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS.
- [6] Sharathkumar, A. A., & Shapiro, A. (2008) Platelet function disorders [Treatment of hemophilia]. *World Federation of Hemophilia*, 19, 22.
- [7] Quiroga, T., & Mezzano, D. (2012) Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology 2012. American Society of Hematology Education Book*, 2012(1), 466–474. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.466.
- [8] Kozlovskij, V. I., Kovtun, O. M., Seroukhova, O. P., Detkovskaya, I. N., & Kozlovskij, I. V. (2013) *Metody issledovaniya i klinicheskoe znachenie agregatsii trombocitov. Fokus na spontannuyu agregatsiyu* [Methods of research and the clinical significance of platelet aggregation. Focus on spontaneous aggregation]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 12(4), 79–91. [in Russian].

Відомості про авторів:

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

Сведения об авторах:

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

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Propedeutics to Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Zhemanyuk S. P., MD, Postgraduate Student, Assistant, 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: 03.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 10.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 22.03.2017