

Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічний інсульт, АДФ-індукована агрегація тромбоцитів.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 534–539

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110080

E-mail: zhemanyuk.s@gmail.com

Суттєве значення в розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) належить підвищеному рівню артеріального тиску, порушенням функції ендотелію, системи коагуляції, змінам агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Мета роботи – визначення особливостей аденозин 5'-дифосфатом (АДФ)-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Матеріали та методи. Пацієнтів (n = 152) поділено на 3 групи. До першої включили 38 хворих на ГХ, які на тлі антигіпертензивної терапії досягли цільового рівня артеріального тиску (АТ), середній вік – 64 [57–72] роки, (чоловіків – 35 %). До другої групи увійшли 96 хворих на ГХ, середній вік – 60 [64–71] років, (62 % чоловіків), які за даними «офісного» вимірювання та добового моніторингу АТ не досягли цільового рівня АТ. До третьої групи залучили 18 хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, середній вік – 66 [66–72] років, (чоловіків – 56 %). Визначали показники агрегації тромбоцитів методом турбидиметричної детекції за допомогою аналізатора AP 2110 (Solar, Мінськ, Республіка Білорусь) з АДФ (Sigma-Aldrich) у кінцевій концентрації індуктора агрегації $10,0 \times 10^6$ моль/л.

Результати. У хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, були вірогідно вищими показники максимального ступеня агрегації тромбоцитів за 10 хвилин ($T_{\max, 10 \text{ min}}$) на 18 % (78 [78–100] % проти 66 [57–83] % відповідно; $U = 554,0$; $p = 0,015$), максимального часу агрегації ($t_{\max, 10 \text{ min}}$) – на 34 % (78 [78–100] с проти 66 [57–83] с відповідно; $U = 554,0$; $p = 0,015$), ступеня агрегації тромбоцитів на кінець запису ($T_{10 \text{ min}}$) і площі під кривою агрегатограми ($AUC_{10 \text{ min}}$) – відповідно на 19,4 % та 15 %, ніж у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

Висновки. Хворі на ГХ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ, за всіма показниками АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів не розрізнялись статистично між собою. Але хворі, які не досягли цільового рівня АТ, усе ж мали підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів, про що свідчило збільшення майже вдвічі коефіцієнта дезагрегації ($K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$) щодо аналогічного показника у хворих, які досягли цільового рівня АТ. Крім того, у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, показники ступеня АДФ-індукованої агрегації та площі під кривою на п'ятій ($AUC_{5 \text{ min}}$) і десятій хвилинах ($AUC_{10 \text{ min}}$) агрегатограми вірогідно перевищували аналогічні показники у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ. Впливу препаратів на досліджувані показники АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у хворих не встановили.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемический инсульт, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 534–539

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных гипертонической болезнью, осложнённой ишемическим полушарным инсультом

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

Существенное значение в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных гипертонической болезнью (ГБ) имеют повышенный уровень артериального давления (АД), нарушения функции эндотелия, системы коагуляции, изменения агрегации тромбоцитов.

Цель работы – определение особенностей аденозин 5'-дифосфатом (АДФ)-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ГБ, осложнённой ишемическим полушарным инсультом.

Материалы и методы. Больные (n = 152) были распределены на 3 группы. В первую группу включены 38 больных ГБ, которые на фоне антигипертензивной терапии достигли целевого уровня АД, средний возраст – 64 [57–72] года (мужчин – 35 %). Во вторую группу вошло 96 больных ГБ в возрасте 60 [64–71] лет (62 % мужчин), по данным «офисного» измерения и суточного мониторинга АД не достигших целевого уровня АД. В третью группу включено 18 больных ГБ, осложнённой ишемическим полушарным инсультом, в возрасте 66 [66–72] лет (мужчин – 56 %). Определяли показатели агрегации тромбоцитов методом турбидиметрической детекции с помощью анализатора AP 2110 (Solar) с АДФ в конечной концентрации индуктора $10,0 \times 10^6$ моль/л (Sigma-Aldrich).

Результаты. У больных ГБ, осложнённой ишемическим полушарным инсультом, были достоверно большими показатели максимальной степени агрегации тромбоцитов за 10 минут ($T_{\max, 10 \text{ min}}$) на 18 % (78 [78–100] % против 66 [57–83] % соответственно; $U = 554,0$; $p = 0,015$), максимального времени агрегации ($t_{\max, 10 \text{ min}}$) – на 34 % (78 [78–100] с против 66 [57–83] с соответственно; $U = 554,0$; $p = 0,015$), степени агрегации тромбоцитов на конец записи ($T_{10 \text{ min}}$) и площади под кривой агрегатограммы ($AUC_{10 \text{ min}}$) – соответственно на 19,4 % и 15 %, чем у больных ГБ, не достигших целевого уровня АД.

Выводы. Больные ГБ, не достигшие и достигшие целевого уровня АД, по всем показателям АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов статистически достоверно не различались между собой. Однако больные, не достигшие целевого уровня АД, всё же имели повышение показателей агрегации тромбоцитов, о чём свидетельствует почти двукратное превышение коэффициента дезагрегации ($K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$) по сравнению с больными, которые достигли целевого уровня АД. У больных ГБ, осложнённой ишемическим полушарным инсультом, показатели степени АДФ-индуцированной агрегации и площади под кривой на пятой ($AUC_{5 \text{ min}}$) и десятой ($AUC_{10 \text{ min}}$) минутах агрегатограммы достоверно превышали аналогичные показатели у больных ГБ, не достигших целевого уровня АД. Влияния препаратов на исследуемые показатели АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов у больных не установлено.

Indicators of ADP-induced platelet aggregation in patients with hypertension complicated by hemispheric ischemic stroke

V. V. Syvolap, S. P. Zhemanyuk

Arterial hypertension is one of the most significant factors of cardio-vascular complications development in patients due to elevated blood pressure, maintenance of endothelial function and coagulation system disorders, as well as changes in platelets function.

The purpose of the work was to determine the characteristics of ADP-induced platelet aggregation in hypertensive patients with hemisphere ischemic stroke.

Material and methods. The enrolled patients ($n = 152$) were divided into 3 groups. The first one included 38 patients (an average age of 64 [57–72] years, (male 3 5%)) with arterial hypertension (AH) who reached the target level of blood pressure (according to the “office” measurements and ambulatory blood pressure monitoring). The second group included 96 AH patients aged 60 [64–71] years, (62 % men) who did not reach the target level of blood pressure. And the third group involved 18 patients aged 66 [66–72] years (male 56 %) with AH complicated by hemispheric ischemic stroke. Platelet aggregation was performed using light transmittance aggregation by optical analyzer (Solar, R.B.) with adenosine 5'-diphosphate (Sigma-Aldrich) in final concentration of 10.0×10^6 mol / L.

Results. In hypertensive patients with hemispheric ischemic stroke there were significantly higher rates of the maximum degree of platelet aggregation in 10 minutes ($T_{\max, 10 \text{ min}}$) by 18 % (78 [78–100]% vs. 66 [57–83]%, respectively, $U = 554.0$; $p = 0.015$), the maximum aggregation time ($t_{\max, 10 \text{ min}}$) by 34 % (78 [78–100]s vs. 66 [57–83]s, respectively, $U = 554.0$, $p = 0.015$); the degree of platelet aggregation at the end of recording time ($T_{10 \text{ min}}$) and the area under the curve ($AUC_{10 \text{ min}}$), respectively, by 19.4 % and 15 % than in AH patients who have not reached the target level of blood pressure.

Conclusions. Hypertensive patients who have reached and have not reached the target level of blood pressure showed no significant difference in analyzed parameters of ADP-induced platelet aggregation. However, there was approximately twofold increase in deaggregation ($K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$) among patients who have not reached the target level of blood pressure compared with those who have reached it. Meanwhile, hypertensive individuals with hemispheric ischemic stroke had significantly higher ADP-induced aggregation parameters such as percentage of aggregation during 10 min. ($T_{10 \text{ min}}$), the area under the aggregation curve at the end of 5th ($AUC_{5 \text{ min}}$) and 10th min. ($AUC_{10 \text{ min}}$) in comparison with hypertensive patients who have not reached the target blood pressure level. The influence of drugs on ADP-induced platelet aggregation studied parameters in patients has not been established.

Артеріальна гіпертензія розглядається як значущий модифікований фактор ризику розвитку інсульту, поширеність якого серед дорослого населення сьогодні становить 32 % [10], підвищується з віком, а в пацієнтів, старших за 60 років, сягає майже 67 %. Ризик розвитку інсульту в гіпертензивних пацієнтів становить приблизно 40 % серед інших кардіоваскулярних подій, а ризик смертності від інсульту збільшується вдвічі при підвищенні систолічного артеріального тиску (САТ) на 20 мм рт. ст. і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – на 10 мм рт. ст. у проміжку значень САТ 115–180 мм рт. ст. і ДАТ 75–105 мм рт. ст. Питома вага ішемічного інсульту становить майже 87 % усіх випадків інсульту. Особливої уваги потребує когорта пацієнтів похилого та старечого віку у зв'язку з високим ризиком летальності від серцево-судинних ускладнень гіпертонічної хвороби. Численними дослідженнями доведено: суттєве значення в розвитку ускладнень у хворих на гіпертонічну хворобу належить підвищеному рівню артеріального тиску, порушенням функції ендотелію, системи коагуляції, змінам агрегаційних властивостей тромбоцитів [8, 11, 12].

Але нез'ясованими залишаються питання особливостей агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) залежно від наявності факторів додаткового кардіоваскулярного ризику, коморбідних станів, віку хворих, досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) на тлі застосування антигіпертензивних препаратів тощо. На жаль, сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо оптимального вибору індуктора агрегації тромбоцитів при застосуванні в реальній клінічній практиці з метою діагностики порушень агрегаційних властивостей тромбоцитів на тлі застосування дезагрегантних, антигіпертензивних, гіпохолестеринічних препаратів, що широко використовуються

в первинній і вторинній профілактиці кардіоваскулярних захворювань. Усе відзначене вище спонукало нас до проведення дослідження агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на неускладнену та ускладнену ГХ. Як моделі використано три когорти гіпертензивних пацієнтів, які: 1) досягли; 2) не досягли цільового рівня артеріального тиску на тлі лікування; 3) хворі з ускладненим (ішемічним атеротромботичним півкульним інсультом) перебігом ГХ. У нашій попередній роботі наведені дані щодо змін агрегаційних властивостей тромбоцитів під впливом індуктора агрегації адреналіну тартрату в кінцевій концентрації 5,0 $\mu\text{моль/л}$ у гіпертензивних хворих [5]. У цій публікації висвітлено питання особливостей аденосин 5'-дифосфатом (АДФ)-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на неускладнену й ускладнену гіпертонічну хворобу.

Мета роботи

Визначення особливостей АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом (ІПІ).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконано на базі КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Протокол дослідження відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів і затверджений етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Після підписання інформованої згоди 152 пацієнти включені в дослідження. Хворі на ГХ були старші за 40 років, мали синусовий ритм. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до національних стандартів діагностики та лікування АГ [4].

Key words:
hypertension,
stroke,
platelet aggregation.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (5), 534–539

Протокол дослідження включав клінічне обстеження пацієнтів, проведення загально-клінічних аналізів, добового моніторингування АТ (ДМАТ) та електрокардіограми (ДМЕКГ), а також визначення агрегації тромбоцитів за допомогою аналізатора агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАТ «Спектроскопия, оптика и лазеры – авангардные разработки (Solar)», Мінськ, Республіка Білорусь) з АДФ у кінцевій концентрації індуктора агрегації $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л (Sigma-Aldrich) відповідно до міжнародних рекомендацій [9,13]. Детально агрегатометрія наведена у попередніх роботах [2,5]. Скорочено, для отримання плазми з високим вмістом тромбоцитів, кров центрифугували 5–7 хвилин на 1000 об/хв із наступним перенесенням надосадової рідини в кювети (в об'ємі 0,4 мл) і витримували в термостаті протягом 30 хв при температурі 37 °С. Надалі таку рідину вважали за 0 % світлопропускання (Т). Для отримання плазми з низьким вмістом тромбоцитів біологічний матеріал крові центрифугували повторно протягом 15 хв на 3000 об/хв. Отриману в такий спосіб надосадову рідину вважали плазмою з низьким вмістом тромбоцитів і використовували для подальшого апаратного калібрування (рівень світлопропускання – 100 %).

Аналізували показники, що розраховувались в автоматичному та мануальному режимах на 10- та 5-хвилинному запису агрегатограми. Кількісні показники агрегатограм (розраховувались автоматично): максимальний ступінь ($T_{\max, 10 \text{ min}}$) і час ($t_{T_{\max, 10 \text{ min}}}$) агрегації тромбоцитів протягом 10 хв запису; нахил кривої за першу хвилину запису агрегатограми (ΔT , %/хв). Показники, що визначалися мануально: максимальний ступінь ($T_{\max, 5 \text{ min}}$) та час ($t_{T_{\max, 5 \text{ min}}}$) агрегації тромбоцитів протягом 5 хв 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, 2, 5, 10 хвилину запису ($AUC_{1 \text{ min}}, AUC_{2 \text{ min}}, AUC_{5 \text{ min}}, AUC_{10 \text{ min}}$ відповідно); коефіцієнти дезагрегації за 5 і 10 хвилин запису ($K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$ та $K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$ відповідно); останній представлено у відсотках і відбиває відношення різниці T_{\max} і ступеня агрегації тромбоцитів на кінець відповідного періоду розрахунку до T_{\max} .

Згідно з дизайном дослідження всіх пацієнтів поділили на 3 групи. До першої включили 38 хворих на ГХ, які на тлі антигіпертензивної терапії досягли цільового рівня АТ, середній вік – 64 [57–72] роки, (чоловіків – 35 %). До другої групи увійшли 96 хворих на ГХ, середній вік – 60 [64–71] років, (62 % чоловіків), які за даними «офісного» вимірювання та ДМАТ не досягли цільового рівня АТ. До третьої групи залучили 18 хворих на ГХ, що ускладнена ІПІ, середній вік – 66 [66–72] років, (чоловіків – 56 %). Діагноз ІПІ верифіковано візуальними методами дослідження (магнітно-резонансна томографія, рентгенологічна комп'ютерна томографія).

Статистичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою Statistica, версія 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK., США). Кількісні показники представлено у вигляді медіани та міжквартильного розмаху ($Me[Q_{25} - Q_{75}]$); якісні показники – у вигляді абсолютних і відносних частот. Гіпотезу про вид розподілу кількісних показників перевіряли за допомогою критерію Shapiro–Wilk test. Різницю у групах за кількісними показниками визначали методом непараметричної статистики, використовуючи критерій Mann–Whitney U-test; за якісними показниками – критерій χ^2 з поправкою Yates. Статистична розбіжність визначалась на рівні $p < 0,05$, всі тести двобічні.

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

Показники агрегації тромбоцитів, одиниці вимірювання	Група 1 (хворі на ГХ, які досягли цільового рівня АТ) (n = 38)	Група 2 (хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ) (n = 96)	U	P
$T_{\max, 10 \text{ min}}$, %	75 [61–93]	66 [57–83]	1546,5	0,250
$t_{T_{\max, 10 \text{ min}}}$, с	374 [241–493]	329 [237–480]	1758,0	0,930
ΔT , %/хв	66 [53–78]	61 [49–73]	1488,0	0,149
$T_{\max, 5 \text{ min}}$, %	76 [59–95]	66 [57–82]	1493,0	0,157
$t_{T_{\max, 5 \text{ min}}}$, с	267 [233–283]	269 [226–286]	1754,0	0,914
$T_{1 \text{ min}}$, %	48 [40–60]	44 [36–54]	1513,5	0,126
$T_{2 \text{ min}}$, %	62 [53–80]	58 [50–69]	1491,5	0,154
$T_{3 \text{ min}}$, %	71 [55–84]	62 [53–77]	1571,0	0,306
$T_{5 \text{ min}}$, %	72 [57–91]	63 [54–80]	1566,5	0,294
$T_{10 \text{ min}}$, %	66 [49–89]	62 [49–79]	1607,5	0,399
$AUC_{1 \text{ min}}$, 10 %/хв	25 [20–30]	23 [19–28]	1446,5	0,098
$AUC_{2 \text{ min}}$, 10 %/хв	79 [69–97]	74 [61–91]	1496,0	0,161
$AUC_{3 \text{ min}}$, 10 %/хв	138 [116–177]	133 [109–165]	1565,0	0,292
$AUC_{5 \text{ min}}$, 10 %/хв	270 [225–349]	259 [219–320]	1605,0	0,394
$AUC_{10 \text{ min}}$, 10 %/хв	625 [495–794]	564 [478–721]	1644,0	0,511
$K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$, %	3,5 [2,0–6,1]	3,3 [2,0–5,2]	1446,5	0,098
$K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$, %	4,3 [2,8–15,6]	7,5 [1,7–14,9]	1496,0	0,161

Кількісні дані представлені у вигляді: $Me [Q_{25} - Q_{75}]$; **якісні**: n (%); **AUC** (від англ. area under the curve): площа під кривою; **K_{desagg}** : коефіцієнт дезагрегації; **max** (від англ. maximum): максимальний; **min** (від англ. minute): хвилину; **n** (від англ. number): кількість спостережень; **T** (від англ. transparency): коефіцієнт світлопропускання; **t** (від англ. time): час; ΔT : зміна показника «коефіцієнт світлопропускання у часі»; **U**: значення показника U-критерію Mann–Whitney; **АТ**: артеріальний тиск; **ІПІ**: ішемічний пікульний інсульт; **ГХ**: гіпертонічна хвороба.

Результати та їх обговорення

Аналіз клінічних даних у хворих на ГХ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ, показав: хворі обох груп зіставні за віком ($p = 0,155$) і статтю ($p = 0,078$). Групи пацієнтів також зіставні за показниками середньої добової частоти серцевих скорочень (70 [64–77] проти 64 [57–72] уд/хв відповідно; $U = 1601,0$; $p = 0,312$). Однак групи відрізнялися за показниками середнього добового САТ (142 [136–153] мм рт. ст. проти 123 [118–126] мм рт. ст. відповідно; $U = 44,5$; $p < 0,001$), середнього добового ДАТ (81 [76–87] мм рт. ст. проти 69 [65–73] мм рт. ст. відповідно; $U = 412,0$; $p < 0,001$), середнього добового пульсового АТ: 63 [54–70] мм рт. ст. проти 53 [47–57] мм рт. ст.; $U = 735,0$; $p < 0,001$) відповідно.

Аналіз кількісних показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у групах хворих на ГХ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ, представлено в таблиці 1.

Згідно з даними, що отримали, хворі на ГХ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ, за усіма показниками АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів статистично вірогідно не розрізнялись між собою. Однак доречно зауважити, що коефіцієнт дезагрегації, що розрахований за 10-хвилинний проміжок ($K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$) і характеризує кінцеву частину агрегатограм, був майже вдвічі більшим (проте невірогідно через малу статистичну потужність вибірки ($p = 0,161$)) у хворих, які не досягли цільового рівня АТ, що, безумовно, свідчить про підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих із підвищеним АТ.

Результати раніше виконаного нами дослідження [5] особливостей адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ свідчать: нормалізація АТ у цієї категорії пацієнтів тільки у 36 % випадків асоціюється зі зниженням показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Решта хворих (64 %), які досягли цільового рівня АТ, все одно мали підвищені показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

Отже, використання АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів з оцінюванням коефіцієнта дезагрегації, що збережений за 10-хвилинний проміжок ($K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$), на наш погляд, – потенційно привабливіший тест для оцінювання агрегаційного потенціалу тромбоцитів у хворих на ГХ на тлі антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії.

Порівнюючи антропометричні показники та показники ДМАТ і ДМЕКГ у хворих на ГХ, які на момент дослідження не досягли цільового рівня АТ, та у хворих з ускладненим перебігом ГХ, встановили: хворі зіставні за віком ($p = 0,097$) та статтю ($p = 0,836$). Групи пацієнтів не відрізнялись за показниками середнього добового САТ (142 [136–153] мм рт. ст. проти 149 [149–164] мм рт. ст. відповідно; $U = 835,6$; $p = 0,832$); середнього добового пульсового АТ (63 [54–70] мм рт. ст. проти 64 [64–75] мм рт. ст. відповідно; $U = 698,0$; $p = 0,348$); середньої добової частоти серцевих скорочень (70 [64–77] уд./хв проти 65 [65–74] уд./хв відповідно; $U = 626,5$; $p = 0,143$). Натомість групи хворих відрізнялись за показниками середнього добового ДАТ (81 [76–87] мм рт. ст. проти 75 [75–86] мм рт. ст. відповідно; $U = 601,0$; $p = 0,041$). Отже, у хворих на ГХ, що ускладнена ІПІ, рівень середнього добового ДАТ був на 8 % вірогідно нижчим за рівень аналогічного показника у хворих, які не досягли цільового рівня АТ, до того ж спостерігалась тенденція до переважання середнього добового САТ.

Аналіз даних АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, що ускладнена ІПІ, та у хворих

на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ, наведено в таблиці 2.

Згідно з даними (табл. 2), деякі показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ, що ускладнена ІПІ, були вірогідно вищими, ніж у хворих, які не досягли цільового рівня АТ. Так, показник максимального ступеня агрегації тромбоцитів за 10 хвилин ($T_{\text{max}, 10 \text{ min}}$) був більшим на 18 % (78 [78–100] % проти 66 [57–83] % відповідно; $U = 554,0$; $p = 0,015$) та показник максимального часу агрегації ($t_{\text{max}, 10 \text{ min}}$) на 34 % (78 [78–100] с проти 66 [57–83] с відповідно; $U = 554,0$; $p = 0,015$). Також у хворих на ускладнену гіпертонічну хворобу були вірогідно більшими показники ступеня агрегації тромбоцитів на кінець запису $T_{(10 \text{ min})}$ та площі під кривою агрегатограми ($AUC_{10 \text{ min}}$) відповідно на 19,4 % та 15 % порівняно з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня артеріального тиску.

При порівняльному аналізі 5-хвилинних записів агрегаційної здатності тромбоцитів також встановлено статистично вірогідне переважання показників максимального ступеня агрегації тромбоцитів ($T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$) на 18 % і ступеня агрегації тромбоцитів на кінець 5-хвилинного запису агрегації тромбоцитів ($T_{5 \text{ min}}$) на 17 % над аналогічними показниками у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ.

Результати, що отримали, переконливо свідчать: застосування оптичної агрегатометрії з використанням АДФ як індуктора агрегації тромбоцитів у кінцевій концентрації $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним атеротромботичним півкульним інсультом, дає можливість вірогідно верифікувати підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів незалежно від впливу терапії основного та фонового захворювання.

Результати інших досліджень також свідчать про переваги використання АДФ як індуктора агрегації в високій концентрації під час вивчення агрегаційних

Таблиця 2. Показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, та у хворих на гіпертонічну хворобу, які не досягли цільового рівня артеріального тиску

Показники агрегації тромбоцитів, одиниці вимірювання	Група 2 (хворі на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ) (n = 96)	Група 3 (хворі на ГХ, що ускладнена ІПІ) (n = 18)	U	p	Δ , %
$T_{\text{max}, 10 \text{ min}}$, %	66 [57–83]	78 [78–100]	554,0	0,015	18,1
$t_{\text{max}, 10 \text{ min}}$, с	329 [237–480]	442 [442–519]	564,0	0,019	34,4
ΔT , %/хв	61 [49–72]	68 [68–76]	711,0	0,238	
$T_{\text{max}, 5 \text{ min}}$, %	66 [57–82]	78 [78–92]	553,5	0,015	17,8
$t_{\text{max}, 5 \text{ min}}$, с	269 [226–286]	227 [274–288]	810,0	0,680	
$T_{1 \text{ min}}$, %	44 [36–54]	50 [50–53]	692,5	0,184	
$T_{2 \text{ min}}$, %	58 [50–69]	64 [64–71]	660,5	0,114	
$T_{3 \text{ min}}$, %	62 [53–77]	67 [67–81]	656,5	0,107	
$T_{5 \text{ min}}$, %	63 [54–80]	74 [74–89]	598,0	0,038	16,8
$T_{10 \text{ min}}$, %	62 [49–79]	74 [74–97]	577,5	0,025	19,4
$AUC_{1 \text{ min}}$, 10 %/хв	23 [19–28]	25 [25–27]	730,0	0,302	
$AUC_{2 \text{ min}}$, 10 %/хв	74 [61–91]	82 [82–89]	684,0	0,164	
$AUC_{3 \text{ min}}$, 10 %/хв	133 [109–165]	147 [147–163]	673,0	0,140	
$AUC_{5 \text{ min}}$, 10 %/хв	259 [219–320]	285 [285–328]	642,0	0,085	
$AUC_{10 \text{ min}}$, 10 %/хв	564 [478–721]	648 [648–794]	594,0	0,035	14,9
$K_{\text{desagg}, 5 \text{ min}}$, %	3,3 [2,0–5,2]	3,0 [3,0–5,0]	791,0	0,576	
$K_{\text{desagg}, 10 \text{ min}}$, %	7,5 [1,7–14,9]	3,9 [3,9–6,8]	679,5	0,153	

Кількісні дані представлено у вигляді: Me [Q_{25} – Q_{75}]; **якісні**: n (%);

AUC (від англ. area under the curve) – площа під кривою; K_{desagg} : коефіцієнт дезагрегації; **max** (від англ. maximum): максимальний; **min** (від англ. minute): хвилина; **n** (від англ. number): кількість спостережень; **T** (від англ. transparency): коефіцієнт світлопроникнення; **t** (від англ. time): час; **ΔT** : зміна показника «коефіцієнт світлопроникнення у часі»; **U**: значення показника U-критерію Mann–Whitney; **АТ**: артеріальний тиск; **ІПІ**: ішемічний півкульний інсульт; **ГХ**: гіпертонічна хвороба.

властивостей тромбоцитів у хворих на ішемічний інсульт. Так, під час дослідження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у низькій концентрації (0,1 мкмоль) Є. Г. Смертіна зі співавт. (2009) не отримали вірогідної різниці показників між групами ішемічних інсультів і групою контролю. Використання АДФ у концентрації 5 мкмоль у групах із кардіоемболічним та атеротромботичним ішемічним інсультом дало можливість встановити зниження функціональної активності тромбоцитів, що автори розцінили як «астенію» тромбоцитів. На тлі застосування антитромбоцитарних препаратів відбувалось зниження агрегації, і тільки використання індуктора агрегації АДФ у концентрації 5 мкмоль дало змогу встановити зростання агрегації тромбоцитів у групах атеротромботичних і кардіоемболічних інсультів, яка не виходила за межі показників практично здорових осіб [6].

Значуще підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих на інфаркт мозку на тлі стенозного ураження сонних артерій за даними оптичної агрегатометрії з використанням АДФ у кінцевій концентрації 2,0 мг/л отримали Ю. І. Степанова зі співавт. (2012). Середній вік хворих становив $73,9 \pm 8,3$ року. Значуща гіперагрегація тромбоцитів спостерігалась на 1 та 10 добу гострого ішемічного інсульту за умов відсутності будь-якої позитивної динаміки під впливом антитромбоцитарної терапії [7].

М. К. Бурловою-Васильєвою зі співавт. (2014) досліджено вплив низькомолекулярних гепаринів і стрептокінази на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів у хворих на атеротромботичний ішемічний і кардіоемболічний ішемічний інсульт на тлі фібриляції передсердь. Показано, що реакція тромбоцитів на АДФ була підвищена при атеротромботичному інсульті, в межах норми – при інсульті на тлі фібриляції передсердь. Застосування низькомолекулярних гепаринів викликало стимуляцію клітинної відповіді на АДФ при кардіоемболічному інсульті та не впливало на тромбоцити при атеротромботичному ішемічному інсульті. Стрептокіназа викликала збільшення АДФ-залежної агрегації у більшості хворих із кардіоемболічним ішемічним інсультом [1].

Л. В. Стаховська зі співавт. (2000) дослідила зміни спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гострий ішемічний інсульт на тлі ГХ на 30, 90 та 180 добу приймання дезагрегантного препарату курантилу. Автори спостерігали збільшення швидкості агрегації щодо аналогічного показника на 15 добу від початку лікування. У групі пацієнтів, які одержували курантил, виявляли стійке зниження швидкості спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів уже на 30 добу від початку лікування. Під час субаналізу результатів дослідження у хворих із високим вихідним рівнем агрегації тромбоцитів відзначалась нормалізація показників агрегації тільки на 90 добу, а при вихідному рівні, що межував з нормою, спостерігалась їхня стабілізація вже на 30 добу лікування [3].

Отже, результати, що одержали, та результати інших дослідників свідчать про можливість і доцільність використання оптичної агрегатометрії з АДФ у кінцевій концентрації індуктора агрегації $10,0 \times 10^{-6}$ моль/л у хворих на ГХ із метою діагностики підвищених агрегаційних властивостей тромбоцитів і контролю за їхніми змінами під впливом лікування.

Обмеження дослідження. Нами не здійснено аналіз так званих якісних показників отриманих агрегатограм, як і не проведено аналіз лог-фази, що пропонується міжнародними рекомендаціями для оцінювання АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

Висновки

1. Хворі на ГХ, які не досягли та досягли цільового рівня АТ, за усіма показниками АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів статистично вірогідно не розрізнялись між собою. Однак хворі, які не досягли цільового рівня АТ, все ж мали підвищені агрегаційні властивості тромбоцитів, про що свідчило збільшення майже вдвічі коефіцієнта дезагрегації ($K_{desagg, 10 min}$) щодо аналогічного показника у хворих, які досягли цільового рівня АТ.

2. У хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, показники ступеня АДФ-індукованої агрегації та площі під кривою на 5 і 10 хвилини запису агрегатограми вірогідно перевищували аналогічні показники у хворих на ГХ, які не досягли цільового рівня АТ. Впливу препаратів на досліджувані показники АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у хворих не встановили.

Перспективи подальших досліджень полягають у ретельному аналізі та зіставленні індивідуальних показників адреналін-індукованої та АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у хворих на неускладнену та ускладнену гіпертонічну хворобу, а також оцінюванні впливу різних класів антигіпертензивних препаратів на агрегатний стан тромбоцитів.

Список літератури

- [1] Влияние низкомолекулярных гепаринов и стрептокиназы на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов при атеротромботическом ишемическом и кардиоэмболическом ишемическом инсульте на фоне мерцательной аритмии / М. К. Бурлова-Васильева, Н. К. Краченко, А. Н. Савчук [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2014. – Том 6, № 2. – С. 29–32.
- [2] Жеманюк С. П., Сиволап В. В. Особливості адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на есенціальну гіпертензію в гострому періоді півкульного ішемічного інсульту за даними турбідиметричної агрегатометрії // С. П. Жеманюк, В. В. Сиволап. – Патологія. – 2017. – Т. 14, № 1, Вип. 39. – С. 68–74.
- [3] Применение дигипиридамола (курантила) для вторичной профилактики инсульта / Л. В. Стаховская, О. В. Квасова, Н. А. Пряникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – № 4. – С. 28–31.
- [4] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / Асоціація кардіологів України; за ред. акад. В. М. Коваленко [та ін.]. – Київ: Моріон, 2016. – 192 с.
- [5] Сиволап В. В. 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 // Запорозький медичинський журнал. – 2017. – Т. 19, № 3, Вип. 102. – С. 270–275.
- [6] Смертина Е. Г. Состояние системы гемостаза и функции эндотелия при различных подтипах ишемического инсульта в остром и восстановительном периодах [Электронный ресурс] / Е. Г. Смертина, С. В. Прокопенко, В. Г. Ионова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 1, [Тематический выпуск] 2. – С. 72–78. – Режим доступу: http://old.ssmu.ru/bull/09/01_2/116_s.pdf.
- [7] Степанова Ю. И. Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий [Электронный ресурс] / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 770–774. – Режим доступу: <http://www.ssmj.ru/system/files/201203-770-774.pdf>.
- [8] Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia [Электронный ресурс] / Htun P., Fateh-Moghadam S., Tomandi B. [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37, Issue 9. – P. 2283–2287. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000236638.75591.61>.

- [9] Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry [Електронний ресурс] / С. Р. М. Hayward, К. А. Moffat, А. Raby [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 134, Issue 6. – P. 955–963. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS>.
- [10] Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association [Електронний ресурс] / Е. J. Benjamin, М. J. Blaha, S. E. Chiuve [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, Issue 10. – E. 146–603. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.
- [11] Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease / T. Iskra, W. Turaj, A. Stowik [et al.] // *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* – 2006. – Vol. 21 (125). – P. 429–433.
- [12] Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke / S. Fateh-Moghadam, P. Htun, B. Tomandl [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97, Issue 6. – P. 974–978.
- [13] Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH [Електронний ресурс] / M. Cattaneo, C. Cerletti, P. Harrison [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, Issue 6. – P. 1183–1189. – Режим доступу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.12231/epdf>.
- References**
- [1] Burlova-Vasil'eva, M. K., Kravchenko, N. K., Savchuk, A. N., Katrii, T. B., & Mel'nik, V. S. (2014) Vlianie nizkomolekuliarnykh heparinov I streptokinazy na ADF-zavisimoiu ahrehatsiiu trombotsytov pri aterotromboticheskom ishemicheskom i kardioembolicheskom ishemicheskom insul'te na mertsatel'noi aritmii [Effect of low molecular weight heparins and streptokinase on ADP-induced platelet aggregation in patients with atherothrombotic ischemic stroke and cardioembolic ischemic stroke and atrial fibrillation]. *Biofarmatsevticheskii zhurnal*, 6 (2), 29–32 [in Russian].
- [2] Zhemaniuk, S. P., Syvolap, V. V. (2017) Osoblyvosti adrenalin-indukovanoi agregatsii trombotsytiv u khvorykh na essential'nu hipertenziiu v hostromu periodi pivkul'noho ishemichnoho insul'tu za danymy turbidymetrychnoi ahrehatometrii [Heart rate variability in essential hypertensive patients with ischaemic hemisphere stroke]. *Patohiia*, 1 (39), 68–74 [in Ukrainian].
- [3] Stakhovskaia, L. V., Kvasova, O. V., Prianikova, N. A., Eremova, N. M., & Skvortsova, V. I. (2000) Primenenie dipiridamola (kurantila) dlia vtornichnoi profilaktiki insul'ta [The use of dipiridamole (curantyl) for secondary prevention of stroke]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 4, 28–31 [in Russian].
- [4] *Sertsevo-sudinni zakhvoriuvannia. Klasifikatsiia, standarty diagnostiki ta likuvannia* [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment] (2016) Ukrainian association of cardiology; chief editor academic V. M. Kovalenko [et al.]. Kiev: Morion [in Ukrainian].
- [5] Syvolap, V. V., Zhemaniuk, S. P. (2017) Vplyv normalizatsii (dosiahnennia tsil'ovoho rivnia) arterial'noho tysku na zminy pokaznykiv adrenalin-indukovanoi ahrehatsii trombotsytiv u khvorykh na hipertnichnu khvorobu [Effect of blood pressure normalization (reaching the target level) on epinephrine-induced platelet aggregation changes in patients with hypertension]. *Zaporozhskii medytsynskii zhurnal*, 3 (102), 270–275 [in Ukrainian].
- [6] Smertina, E. H., Prokopenko, S. V., Yonova, V. H., Tanashian, M. M., & Potylitsyna, V. V. (2009) Sostoianie systemy hemostaza i funktsii endoteliiia pri razlichnykh notdipakh ishemicheskoho insul'ta v ostrom i vostonovitel'nom peridakh [Hemostasis system condition and endothelium functions during various pathogenesis types of ischemic strokes in the acute and regenerative periods]. *Bulleten' sibirskoi medytsyny*, 1 (2), 72–78, http://old.ssmu.ru/bull/09/01_2/16_s.pdf [in Russian].
- [7] Stepanova, Yu. I., Honchar, I. A. & Likhavev, S. A. (2012) Kharakteristika ahrehatsyonnoi sposobnosti trombotsytov u patsyentov s infarktom mozha pri vyrazhenom stenozе tserеbral'nykh arterii [Characteristics of platelet aggregative ability at patients with brain infarction and marked stenosis of cerebral arteries]. *Saratovskii nauchno-medytsynskii zhurnal*, 8 (3), 770–774, <http://www.ssmj.ru/system/files/201203-770-774.pdf> [in Russian].
- [8] Htun, P., Fateh-Moghadam, S., Tomandl, B., Handschu, R., Klinger, K., Stellos, K., Garlich, C., Daniel, W., & Gawaz, M. (2006) Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke*, 37(9), 2283–2287, doi.org/10.1161/01.STR.0000236638.75591.61.
- [9] Hayward, C. P. M., Moffat, K. A., Raby, A., Israels, S., Plumhoff, E., Flynn, G., & Zehnder, J. L. (2013) 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 (6), 955–963.
- [10] Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. Ch., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, Ch. T., Mackey, R. H., Matsushita, K., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Thiagarajan, R. R., Reeves, M. J., Ritchey, M., Rodriguez, C. J., Roth, G. A., Rosamond, W. D., Sasse, C., Towfighi, A., Tsao, C. W., Turner, M. B., Virani, S. S., Voeks, J. H., Willey, J. Z., Wilkins, J. T., Wu, J. H.Y., Alger, H. M., Wong, S. S., Muntner, P., & On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2017) Heart disease and stroke statistics – 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 135 (10): e146–e603, doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485.
- [11] Iskra, T., Turaj, W., Slowik, A., Zwolińska, G., Strojny, J., & Szczudlik, A. (2006) [Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 21 (125), 429–433[in Polish].
- [12] Fateh-Moghadam, S., Htun, P., Tomandl, B., Sander, D., Stellos, K., Geisler, T., Langer, H., Walton, K., Handschu, R., Garlich, C., Daniel W. G., & Gawaz, M. (2007) Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke. *Thromb Haemost*, 97 (6), 974–978.
- [13] Cattaneo, M., Cerletti, C., Harrison, P., Hayward, C. P. M., D. Kenny, Nugent, D., Nurden, P., Rao, A. K., Schmaier, A. H., Watson, S. P., Lusana, F., Pugliano, M. T., & Michelson, A. D. (2013) Recommendation for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *JTH*, 11 (6), 1183–1189.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Жеманюк С. П., аспірант, асистент каф. пропедевтики внутрішніх хвороб з 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 of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Zhemaniuk S. P., MD, Postgraduate Student, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 20.06.2017

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2017

Прийнято до друку / Accepted: 14.07.2017