



Н.В. Нетяженко

Зміни параметрів тромбоцитарної активності та їхній вплив на перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у жінок та чоловіків

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета роботи — вивчити тромбоцитарний гемостаз хворих з гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та порівняти агрегаційну здатність тромбоцитів і їхній вплив на перебіг основного захворювання у жінок та чоловіків.

Матеріали та методи. Обстежено 105 хворих, з них 45 жінок. Пацієнтів розподілено на групи згідно зі шкалою ризику ТІМІ. Оцінювали ступінь спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів турбідиметричним методом та методом флюктуації світлопропускання. Перебіг захворювання оцінювали протягом усього госпітального періоду.

Результати та обговорення. У жінок спостерігалася виражене зростання тромбоцитарної активності із підвищенням ризику летальності, за шкалою ТІМІ. У жінок усіх груп, за даними агрегатометрії, порівняно із чоловіками значно переважала агрегація тромбоцитів під впливом арахідонової кислоти, аденозиндифосфату, адреналіну та колагену, максимальна активність якої спостерігалася в групі високого ризику щодо госпітальної летальності, за шкалою ТІМІ. Переважання спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів супроводжувалося зростанням частоти ускладнень і летальності у жінок з груп з помірним та високим ризиком порівняно із чоловіками.

Висновки. Гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST супроводжується значними змінами тромбоцитарної активності, які характеризуються суттєвим зростанням спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів під впливом арахідонової кислоти, аденозиндифосфату, колагену та адреналіну, вираженість дії яких пропорційна ризику госпітальної летальності, за шкалою ТІМІ. Інтенсивність вказаних змін вірогідно переважає у жінок порівняно з чоловіками.

Ключові слова: тромбоцити, індуктори, ризику.

Гострий коронарний синдром (ГКС) є провідною причиною захворюваності та смертності у всьому світі, у тому числі й в Україні. За прогнозами, в наступні десятиріччя кількість випадків ішемічних подій зростатиме через переважання пацієнтів похилого віку [17], що надає дослідженням, присвяченим ГКС, першорядного значення. У багатьох розвинутих країнах показники летальності внаслідок ГКС за останні роки знизилися лише у чоловіків, водночас як у жінок рідко залишаються на тому ж самому рівні і в більшості випадків продовжують неухильно зростати. Неприятливий перебіг хвороби та висока летальність частіше спостерігаються у жінок і прогресують із віком порівняно з чоловіками [9, 19]. Крім того, у жінок переважають повторні ішемічні події, які в більшості випадків мають летальний наслідок [12].

Традиційні чинники ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), такі як гіперхолестери-

немія, гіпертригліцеридемія, ожиріння та цукровий діабет, превалюють у жінок і більшою мірою несприятливо впливають на перебіг захворювання порівняно з чоловіками [16]. Водночас у звичні шкали оцінки ризику [13, 22] не вводять оновлених показників, що може бути недостатнім для прогнозування перебігу ГКС у жінок. Чинниками ризику слід також вважати рівень високочутливого протеїну С, анамнестичні дані оваріальної дисфункції та синдрому полікістозу яєчників, прееклампсію й гестаційний цукровий діабет під час вагітності, медикаментозне лікування раку молочної залози. Щоправда, це далеко не повний перелік чинників, які сприяють розвитку ІХС та/або її прогресуванню [6, 18, 23]. Фізіологічні особливості серцево-судинної, ендокринної систем і метаболізму у чоловіків та жінок диктують потребу в диференціальному гендерному підході до лікування й профілактики. В окремих літературних джерелах з'являються дані щодо мінливості відповіді на антитромбоцитарну терапію у жінок зі стабільними формами ІХС [5], що зумовлює потребу в ретельному вивченні цього питання і у хворих із ГКС. Для пошуку причин несприятливого перебігу ГКС у жінок важливим би став порівняльний аналіз судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у

Стаття надійшла до редакції 1 квітня 2015 р.

Нетяженко Нонна Василівна, к. мед. н., докторант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 03049, м. Київ, Повітрофлотський просп. 9
Тел. (044) 465-27-33; 481-10-39
E-mail: Netyazhenko@bigmir.net

хворих обох статей на тлі антитромбоцитарної терапії, проте цей напрямок вивчений і висвітлений недостатньо.

Мета роботи — вивчити тромбоцитарний гемостаз у хворих з гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST та порівняти агрегаційну здатність тромбоцитів й їхній вплив на перебіг основного захворювання у жінок та чоловіків.

Матеріали та методи

У період від грудня 2013 р. до серпня 2014 р. у дослідження поступово було залучено 105 хворих із ГКС з елевацією сегмента ST, у тому числі 45 жінок та 60 чоловіків віком від 48 до 68 років (у середньому 64 роки \pm 6,8 року), яким протягом перших 6 год від початку симптомів проведено тромболітичну терапію. Усіх хворих госпіталізовано у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, діагноз підтверджено за критеріями клінічних рекомендацій [20]. Основою для розподілу пацієнтів на групи стала шкала ТІМІ, створена для прогнозування смертності в наступні 30 днів після фібринолітичної терапії [21]. Пацієнтів обох статей розподілено на три групи. I групу склали 15 жінок та 20 чоловіків із ризиком летальності < 1 %, II — 15 жінок та 18 чоловіків із ризиком від 1 до 4 %, і 15 жінок та 22 чоловіки із ризиком \geq 4 % увійшли до складу III групи.

У дослідження не брали: пацієнтів із кардіогенним шоком або гострим перикардитом, із симптомами розшаровуючої аневризми аорти; спровокованим аритмією або інфекцією інфарктом міокарда (ІМ); із наступними геморагічними ризиками: травма голови або інші пошкодження, які виникли після ІМ, активна або нещодавня кровотеча (< 3 міс), геморагічні діатези або порушення функції тромбоцитів, рівень тромбоцитів < 150 та > 450 \times 10⁹/л, підвищення до моменту введення в дослідження після появи симптомів ГКС систолічного > 180 мм рт. ст. або діастолічного > 110 мм рт. ст. тиску, перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, велике хірургічне втручання < 3 міс; серцево-судинна реанімація із попередньою тривалою терапією антикоагулянтами, зокрема пероральними, блокаторами П₂/П₃ рецепторів, низькомолекулярними або нефракційними гепаринами до моменту госпіталізації з приводу основного захворювання; із ознаками тяжкої серцевої недостатності (СН) ПБ—III стадії, за класифікацією Стражеска—Василенка, із фракцією викиду лівого шлуночка менше 45 %, природженими та набутими вадами серця, міокардитом, кардіоміопатією, легеневою гіпертензією, цукровим діабетом I типу, тяжкими хронічними захворюваннями нирок (із розрахованою

швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) та печінки з порушенням їхньої функції та іншими тяжкими супутніми захворюваннями, що можуть зменшити тривалість життя протягом наступних 12 міс. До моменту введення в дослідження пацієнти не приймали систематично нестероїдних протизапальних препаратів > 6 міс.

Результати клінічної характеристики хворих обох статей усіх груп із урахуванням лікування до та протягом госпіталізації наведено в таблиці. Пацієнти не відрізнялися за віком, супутніми захворюваннями і лікуванням до й під час госпітального періоду.

У 1-шу добу після госпіталізації (але не раніше 12 год після закінчення введення тромболітичного препарату) обстежували хворих. Крім клінічного, стандартного лабораторного, ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, рентгенографії органів грудної клітки вивчали судинно-тромбоцитарний гемостаз. Агрегацію тромбоцитів вивчали на аналізаторі агрегації АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Росія) в багатій на тромбоцити плазмі, яку отримували шляхом центрифугування цільної із 3,8 % розчином натрію цитрату крові. У всіх хворих на момент дослідження визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованою на кондуктометричному методі.

Агрегацію тромбоцитів одночасно визначали за двома методами: традиційним турбідиметричним (ТДм) [7, 15] і флюктуації світлопропускання (ФСПм). Ступінь агрегації вивчали після додавання індукторів ТДм — як максимальний приріст кривої світлопропускання (%) і ФСПм — як максимальне значення середнього розміру агрегатів (відносні одиниці — ВО). Згідно з керівництвом щодо оцінки порушень функції тромбоцитів [8], як індуктори агрегації використовували арахідонову кислоту (АК) по 1,0 ммоль, аденозиндифосфат (АДФ) по 2,5 мкмоль, колаген — по 1,25 мг/мл, адреналін — по 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США).

ГКС та його ускладнення лікували відповідно до рекомендацій [20]. Усім пацієнтам призначали тромболітичну терапію, антикоагулянти (фондапаринукс натрію), ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в навантажувальній дозі 150—325 мг і в подальшому 75—100 мг; клопідогрель у дозі 300 мг пацієнтам \leq 75 років і в подальшому — по 75 мг. Усі приймали статини, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати.

Перебіг ГКС оцінювали протягом усього госпітального періоду (у середньому 18 днів \pm 4 доби). Кінцевими точками дослідження були гостра ліво-

Таблиця

Клінічна характеристика хворих з ГКС на час введення у дослідження

Показник	I група		II група		III група	
	Чоловіки (n = 20)	Жінки (n = 15)	Чоловіки (n = 18)	Жінки (n = 15)	Чоловіки (n = 22)	Жінки (n = 15)
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)
Вік, роки (M ± m)	63 ± 0,1	58 ± 2,2	65 ± 1,2	60 ± 2,1	66 ± 0,5	63 ± 3,2
Чинники серцево-судинного ризику						
Куріння	5 (25,0 %)	2 (13,3 %)	5 (27,8 %)	3 (20,0 %)	6 (27,3 %)	4 (26,7 %)
Ожиріння	5 (25,0 %)	4 (26,7 %)	6 (33,3 %)	5 (33,3 %)	4 (18,2 %)	6 (40,0 %)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	6 (30,0 %)	5 (33,3 %)	7 (38,9 %)	6 (40,0 %)	10 (45,5 %)	7 (46,7 %)
АГ	17 (85,0 %)	12 (80,0 %)	13 (72,2 %)	14 (93,3 %)	16 (72,7 %)	15 (100,0 %)
ЦД	2 (10,0 %)	1 (6,7 %)	2 (11,1 %)	3 (20,0 %)	4 (18,25 %)	3 (20,0 %)
Порушення ліпідного профілю	13 (65,0 %)	7 (46,7 %)	14 (77,8 %)	6 (40,0 %)	6 (27,3 %)	6 (40,0 %)
Дані анамнезу						
Стабільна стенокардія	13 (65,0 %)	10 (66,7 %)	12 (66,7 %)	11 (73,3 %)	14 (63,6 %)	13 (86,7 %)
Інфаркт міокарда	6 (30,0 %)	4 (26,7 %)	5 (27,8 %)	5 (33,3 %)	7 (31,8 %)	6 (40,0 %)
Перкутанне коронарне втручання	7 (35,0 %)	5 (33,3 %)	6 (33,3 %)	4 (26,7 %)	7 (31,8 %)	6 (40,0 %)
Транзиторна ішемічна атака	0 (0,0 %)	1 (6,7 %)	1 (5,6 %)	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	3 (20,0 %)
Виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	2 (13,3 %)
Лікування до ГКС (амбулаторне)						
Аспірин	13 (65,0 %)	10 (66,7 %)	12 (60,0 %)	11 (73,3 %)	18 (81,8 %)	13 (86,7 %)
Клопідогрель	5 (25,0 %)	5 (33,3 %)	4 (20,0 %)	5 (33,3 %)	7 (31,8 %)	4 (26,7 %)
β-Адреноблокатори	6 (30,0 %)	6 (40,0 %)	5 (25,0 %)	7 (46,7 %)	6 (27,3 %)	7 (46,7 %)
Статини	7 (35,0 %)	8 (53,3 %)	11 (55,0 %)	9 (60,0 %)	6 (27,3 %)	7 (46,7 %)
іАПФ	14 (70,0 %)	14 (93,3 %)	12 (60,0 %)	11 (73,3 %)	16 (72,7 %)	12 (80,0 %)
Тіазидні діуретичні засоби	4 (20,0 %)	5 (33,3 %)	6 (30,0 %)	6 (40,0 %)	7 (31,8 %)	6 (40,0 %)
Нітрогліцерин	10 (50,0 %)	10 (66,7 %)	4 (22,2 %)	11 (73,3 %)	6 (27,3 %)	11 (73,3 %)
Лікування з приводу ГКС у стаціонарі						
Тромболітичне	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Аспірин	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Клопідогрель	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Антикоагулянти (фондапаринукс натрію)	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Статини	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Нітрати	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
іАПФ	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)
β-Адреноблокатори	20 (100,0 %)	15 (100,0 %)	18 (100,0%)	15 (100,0%)	22 (100,0 %)	15 (100,0 %)

Примітка. ІХС — ішемічна хвороба серця; АГ — артеріальна гіпертензія; ЦД — цукровий діабет; іАПФ—інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; усі p > 0,05.

шлуночкова недостатність від II до IV класу, оцінена за класифікацією Killip — Kimbal, порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія III—IV класу за Lown, фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла) та провідності (атріовентрикулярна (AV) бло-

када II—III ст.), рання постінфарктна стенокардія, нефатальний ре-ІМ та смерть унаслідок усіх причин.

Для оцінки вірогідності різниці між середніми величинами застосовували непараметричні критерії з використанням пакета IBM SPSS Statistics v22:

для пов'язаних сукупностей — критерій Вілкоксона, для незалежних — Манна—Уїтні. Вірогідність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання.

Результати та обговорення

Детальний аналіз особливостей змін тромбоцитарного гемостазу та перебігу ГКС з елевацією сегмента ST у жінок опубліковано раніше [2].

Під час аналізу тромбоцитарного гемостазу за даними спонтанної агрегації тромбоцитів виявлено вірогідне зростання ступеня агрегації тромбоцитів паралельно із ризиком госпітальної летальності, за шкалою ТІМІ, у жінок II та III груп і у чоловіків лише III групи. Крім того, за допомогою ФСПм у жінок встановлено переважання показника тромбоцитарної активності на 12,5 % порівняно із чоловіками II групи ($p < 0,01$) та на 9,0 % — III ($p < 0,05$), водночас як за ТДм — лише в групі III на 8,8 % ($p < 0,05$; рис. 1).

У пацієнтів обох статей із ГКС II і III груп додавання АК призвело до вірогідного збільшення ступеня агрегації тромбоцитів порівняно з I групою ($p < 0,05$). Зростання тромбоцитарної активності не перевищувало 20,0 %, за оцінкою ТДм, проте досягало 24,0 та 35,0 % у жінок II та III груп за даними ФСПм порівняно зі спонтанною агрегацією. Параметри тромбоцитарного гемостазу були вищими на 17,1 % у жінок II групи та на 22,5 % III групи порівняно з чоловіками, за даними середнього розміру агрегатів, й на 10,5 % у III групі, за даними кривої світлопропускання (рис. 2).

Аналіз АДФ-індукованої агрегації засвідчив вірогідну різницю між ступенем агрегації тромбоцитів у жінок і чоловіків III групи: на 17,5 %, за даними ТДм, і на 20,2 % та на 50,0 % у II і III групах відповідно, за даними ФСПм (усі $p < 0,001$). Поступове зростання АК-індукованої агрегації тромбоцитів із ризиком летальності, за шкалою ТІМІ, спостерігалось у пацієнтів обох статей, проте найбільший приріст агрегації порівняно із даними спонтанної агрегації виявлено у жінок III групи — за даними ТДм (на 36,0 %) та за даними ФСПм — у жінок II (на 32,0 %) та III (на 76,0 %) груп (рис. 3).

Вплив адреналіну на агрегацію тромбоцитів також відрізнявся у жінок II групи на 8,3 % ($p < 0,05$) та III на 14,7 % ($p < 0,001$) порівняно з чоловіками, за даними ТДм. За допомогою ФСПм виявлено різницю в 16,7 і 24,6 % у жінок порівняно із чоловіками II та III груп (усі $p < 0,001$). Ступінь зростання агрегації порівняно з початковими даними (спонтанною) не перевищував референтні межі (70—100 %), проте був найвищим у жінок III групи (на 35,0 %, за даними ТДм, і на 44,04 %, за даними ФСПм) (рис. 4).

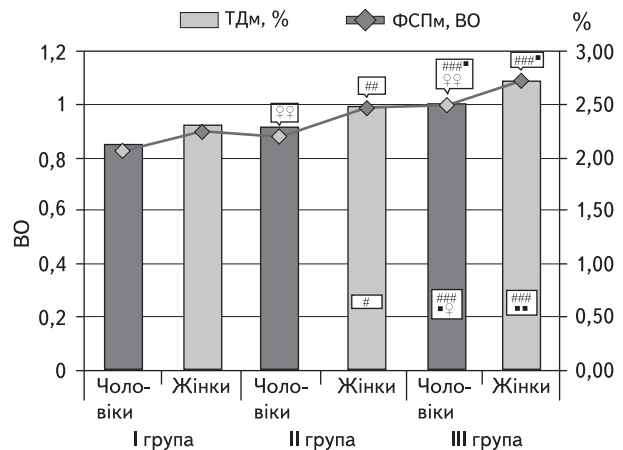


Рис. 1. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів у пацієнтів усіх груп при використанні ТДм і ФСПм

Примітка (тут і далі). Різниця статистично значуща * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ у порівнянні з групою здорових; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ у порівнянні з групою I; ■ $p < 0,05$; ■■ $p < 0,01$; ■■■ $p < 0,001$ у порівнянні з групою II; ♀ $p < 0,05$; ♀♀ $p < 0,01$; ♀♀♀ $p < 0,001$ у порівнянні з жінками.

Вірогідно відрізнявся ступінь агрегації тромбоцитів і в разі затосування як індуктора колагену. За результатами ТДм, у жінок III групи виявлено переважання на 21,2 % порівняно з чоловіками ($p < 0,001$). За допомогою ФСПм у жінок II групи виявлено збільшення тромбоцитарної активності на 20,9 % та на 23,8 % III (усі $p < 0,05$; рис. 5).

Результати аналізу частоти ускладнень у вигляді порушень ритму та провідності протягом госпітального періоду наведено на рис. 6.

Отже, у жінок II групи частіше спостерігалися АВ-блокади II—III ст. (в 4,2 раза), екстрасистолічна аритмія III—V класу за Lown (у 3,2 раза), фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія (в 4,7 раза) та пароксизм фібриляції передсердь (у 3,6 раза) порівняно із чоловіками (усі $p < 0,05$). Таку

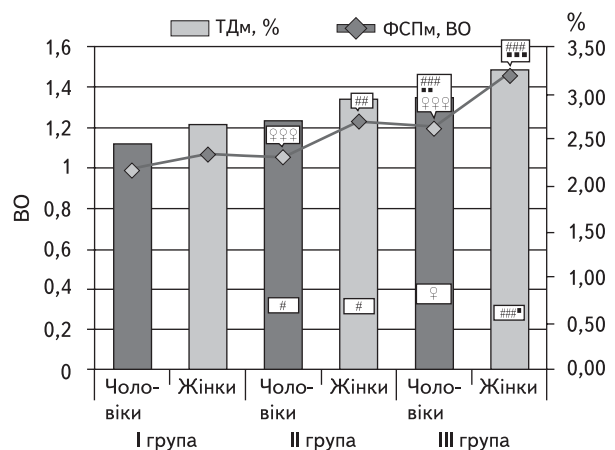


Рис. 2. Ступінь індукованої агрегації з АК (1,0 ммоль)

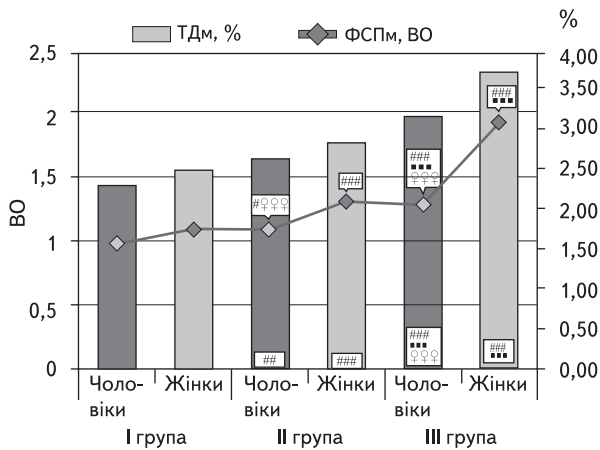


Рис. 3. Ступінь індукованої агрегації з АДФ (2,5 мкмоль/л)

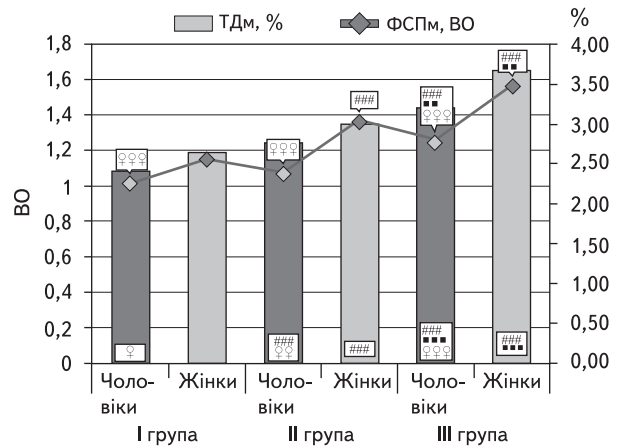


Рис. 5. Ступінь індукованої агрегації з адреналіном (5 мкмоль)

саму різницю констатовано і в III групі, лише з більшою вірогідною різницею. Так, у 80,0 % жінок з високим ризиком виникали АВ-блокади II—III ст. (у 22,7 % чоловіків), екстрасистолічна аритмія III—V класу за Lowp — у 86,7 і 18,2 % відповідно, фібриляція шлуночків/шлуночкова тахікардія — у 60,0 і 13,6 % та пароксизм фібриляції — у 73,3 і 18,2 % (усі $p < 0,001$).

Аналіз перебігу ГКС у хворих усіх груп щодо виникнення ускладнень у вигляді ГЛШН, нефатального ре-ІМ, ранньої постінфарктної стенокардії та летальності наведено на рис. 7. Протягом госпітального періоду жінки II групи відрізнялися від чоловіків більшою частотою ГЛШН II (60,0 і 9,1 % відповідно) та ранньої постінфарктної стенокардії (60,0 і 13,6 %; усі $p < 0,005$). У III групі у понад 4 рази частіше фіксували ранню постінфарктну стенокардію, нефатальний ре-ІМ ($p < 0,01$) та кардіогенний шок ($p < 0,001$), тоді як ГЛШН II класу та набряк легень переважали в 6,5 та 16,2

раза в жінок порівняно із чоловіками (усі $p < 0,001$). Різницю виявлено і в частоті летальності, яка у жінок III групи досягала 40,0 %, водночас як у чоловіків тільки 8,8 % ($p < 0,01$).

Слід також зазначити, що частота ускладнень і летальності не відрізнялася в чоловіків усіх груп, а вірогідну різницю між групами з найбільшими показниками виявлено у жінок III групи.

Ми провели порівняльний аналіз тромбоцитарного гемостазу у жінок та чоловіків із ГКС та елевацією сегмента ST. Задля розподілу пацієнтів на групи обрано стратифікаційну шкалу ризику ТІМІ, за якою виділено пацієнтів із низьким, помірним та високим ризиком летальності протягом госпітального періоду. Усім пацієнтам призначено реперфузійну терапію у вигляді тромболізу в терміни, регламентовані настановою [20]. Попри однакове лікування антикоагулянтами та антитромбоцитарними препаратами, у жінок вираженіше зростала тромбоцитарна активність із підвищенням ризику летальності, за ТІМІ. Отже, встановлено вірогідну гендерну різницю параметрів тромбоцитарного гемостазу. Такі результати збігаються з даними літератури [5], проте більшість авторів обстежували пацієнтів із високим ризиком розвитку ІХС або зі стабільними її формами. Особливої уваги слід надавати різниці показників спонтанної агрегації, коли надлишок агрегатів тромбоцитів циркулює в системному кровотоці. Відомо, що тривале підвищення зазначеного параметра гемостазу може призводити до ремоделювання судинної стінки, а за гострих станів сприяти мікроемболізації дистальних відділів коронарних судин [1]. Спонтанна агрегація тромбоцитів виникає і зростає за зміни напруження зсуву, збільшення кількості рецепторів на поверхні тромбоцитів та під впливом стабілізатора,

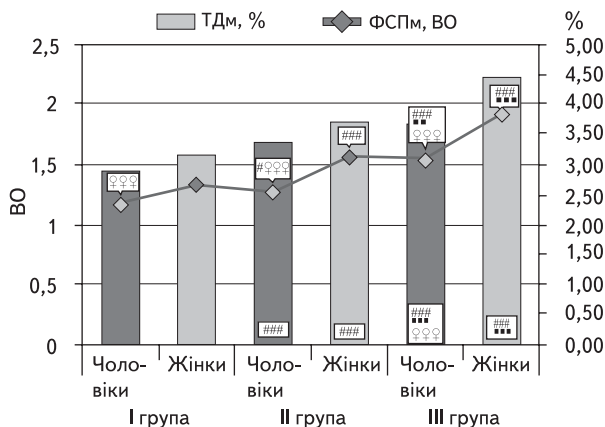


Рис. 4. Ступінь індукованої агрегації з колагеном (1,25 мг/мл)

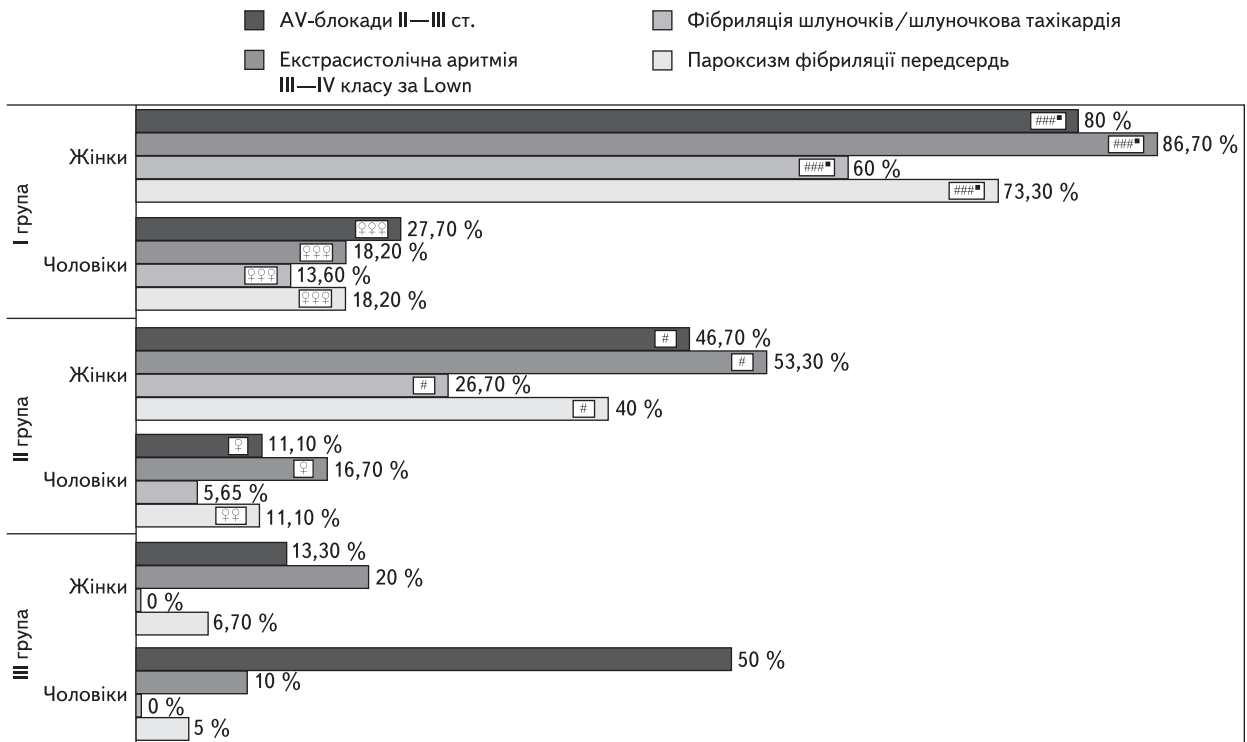


Рис. 6. Частота порушень ритму та провідності хворих з ГКС обох статей трьох груп

що дає підстави для припущення про переважання вказаних змін у жінок.

Індуковану агрегацію ми виконували з використанням АК, АДФ, колагену та адреналіну в дозах, які дають змогу відтворити процес активізації і наступну агрегацію тромбоцитів із вивільненням великих та щільних гранул цитоплазми [3]. Ми використали одночасно два методи дослідження, щоб уникнути помилково негативних результатів, характерних для ТДм, який фіксує і зміни форми тромбоцитів, що маскує початковий етап агрегації [15].

За допомогою показників АК- та АДФ-індукованої агрегації також удалося виявити, згідно зі встановленими критеріями [10, 14], анти-тромботичну неефективність АСК у жінок із групи високого ризику, за шкалою ТІМІ. Так, ступінь агрегації тромбоцитів зростав порівняно із спонтанною агрегацією > 20 % у разі додавання АК та > 70 % — АДФ. Критерієм нечутливості до клопидогрелю вважають збільшення > 10 % початкового рівня АДФ-індукованої агрегації [14], що, за нашими даними, спостерігалось у пацієнтів обох статей усіх трьох груп під час дослідження точнішим ФСПм і груп помірної та високого ризику за ТДм. Напівчутливими до тіенопіридинів (зростання від 10 до 29 % спонтанної агрегації) виявилися чоловіки з усіх груп ризиків і жінки з групи помір-

ного ризику, за даними ТДм, і низького ризику, за даними обох методів.

Гендерну різницю виявлено і щодо результатів колаген-індукованої агрегації. Так, за кривою світлопропускання (ТДм), агрегація тромбоцитів мала активніший перебіг у жінок із високим ризиком, порівняно з чоловіками тієї самої групи, водночас як за даними про середній розмір агрегатів (ФСПм) подібні зміни виявлено в кожній групі. Колаген-індукована агрегація надзвичайно важлива, оскільки в разі незначної морфологічної зміни стінки судини виникають умови для утворення внутрішньосудинного тромбоцитарного тромбу. Пошкодження ендотелію з оголенням колагену є важливим тригером агрегації тромбоцитів [1, 3].

У жінок усіх груп, за даними як ФСПм, так і ТДм, порівняно із чоловіками значно переважала агрегація тромбоцитів під впливом адреналіну, максимальна активність якої спостерігалась в групі високого ризику щодо госпітальної летальності, за шкалою ТІМІ. Переважання адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів свідчить про різке підвищення чутливості рецепторного апарату тромбоцитів до адреналіну [1, 3].

Механізм гендерної різниці щодо активності тромбоцитів пояснюють впливом статевих гормонів. Так, мегакаріюцити і тромбоцити експресують на

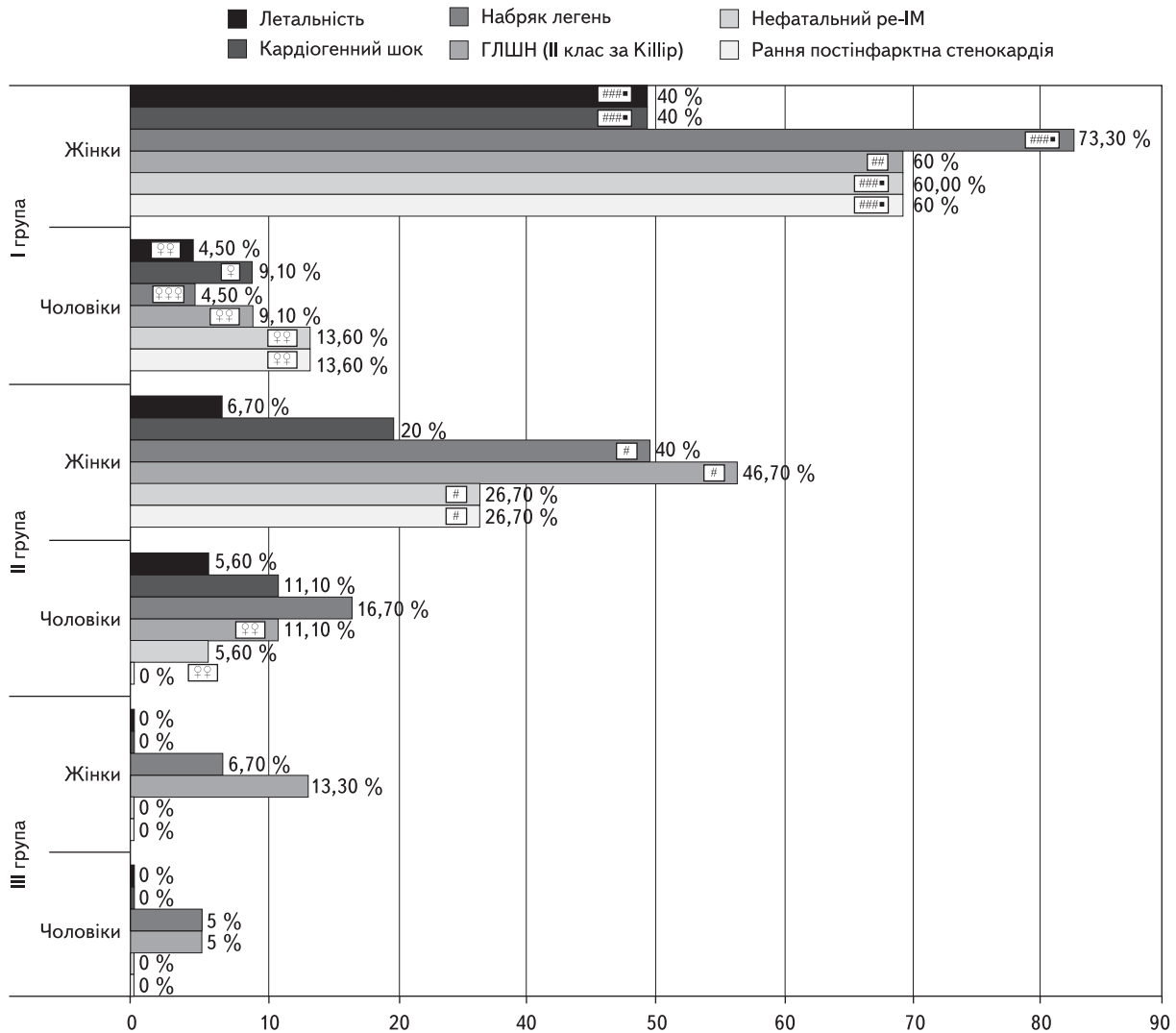


Рис. 7. Частота виникнення ускладнень ГКС та летальності у хворих трьох груп обох статей впродовж госпітального періоду

своїй поверхні бета-рецептори естрогенів і рецептори андрогенів. Естрадіол активізує синтазу азоту оксиду тромбоцитів, спричинюючи інгібуючу дію агрегаційної здатності останніх [4, 11]. Беручи до уваги той факт, що пацієнтки тривалий час перебували в постменопаузальному періоді (середній вік 64 роки \pm 4,3 року), вплив естрадіолу на функцію тромбоцитів був значно знижений, а, можливо, й відсутній.

Важливим результатом нашої роботи стало виявлення різниці в перебігу ГКС із елевацією сегмента ST. Встановлено, що у жінок із груп помірного та високого ризику, за шкалою TIMI, порівняно із чоловіками частіше виникали ускладнення у вигляді порушень ритму та провідності. Крім того, статеву різницю виявлено і щодо частоти ГЛШН, ранньої постінфарктної стенокардії, нефатального ре-ІМ та летальності. Подібні результати отримано під час дослідження

«Euro Heart Survey», за результатами якого у жінок порівняно із чоловіками спостерігався гірший перебіг основного захворювання через несвоєчасне виконання реперфузійної терапії [12, 21]. Проте в нашому дослідженні пацієнти були порівнюваними, у тому числі й за часом початку тромболітичної терапії. Важливо зазначити, що частота ускладнень ГКС із елевацією сегмента ST збільшувалася пропорційно до ризику, за шкалою TIMI, та ступеня спонтанної й індукованої агрегації тромбоцитів.

Висновки

1. Гострий коронарний синдром із елевацією сегмента ST супроводжується значними змінами тромбоцитарної активності, які характеризуються суттєвим зростанням спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів під впливом арахідонової

кислоти, аденозиндифосфату, колагену і адреналіну, вираженість дії яких пропорційна ризику госпітальної летальності, за шкалою ТІМІ. Інтенсивність вказаних змін вірогідно переважає у жінок порівняно із чоловіками.

2. У жінок із гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST порівняно з чоловіками активізація тромбоцитарного гемостазу на тлі стандартної антитромботичної терапії із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю

та фондапаринуксу натрію негативно впливає на перебіг основного захворювання, що виявляється зростанням частоти внутрішньогоспітальних ускладнень та летальності.

3. Антиромбоцитарний ефект ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, оцінений за допомогою турбідиметричного методу і методу флюктуації світлопропускання, менш виражений у жінок з гострим коронарним синдромом із елевацією сегмента ST порівняно з чоловіками.

Література

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В. и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ИБС // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2009. — № 1. — С. 49—63.
2. Нетяженко Н.В. Агрегаційна активність тромбоцитів у жінок із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. — Укр. мед. часопис. — 2015. 17 березня [електронна публікація <http://www.umj.com.ua>].
3. Порушничак Д.Е., Порушничак Е.Б., Кузник Б.И. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в различных бассейнах сосудистого русла при стабильной и нестабильной стенокардии // Внутренние болезни. — 2013. — № 1. — С. 17—20.
4. Bairey Merz C.N., Johnson B.D., Sharaf B.L. et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003; 41:413—419.
5. Becker D.M., Segal J., Vaidya D., Yanek L.R. et al. Sex Differences in Platelet Reactivity and Response to Low-Dose Aspirin Therapy // JAMA. — 2006. — Vol. 295, No. 12:22—29.
6. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D. et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2007; 335:974.
7. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets // J. Physiol. (Lond). — 1962. — P. 67—68.
8. Guidelines for the Laboratory Investigation of Heritable Disorders of Platelet Function British Committee for Standards in Haematology Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S. British Society for Haematology.— 2011.
9. Gulati M., Shaw L.J., Bairey Merz C.N. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study // Clin. Cardiol. — 2012; 35(3):141—8.
10. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., Topol E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003; 41:961—5.
11. Karim R., Stanczyk F.Z., Hodis H.N. et al. Associations between markers of inflammation and physiological and pharmacological levels of circulating sex hormones in postmenopausal women // Menopause. — 2010; 17:785—790.
12. Lobo-Grudzien K., Jaroch J. Women with acute coronary syndromes have a worse prognosis—why? The need to reduce «treatment-seeking delay».
13. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. (2000) TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy Circulation.102(17):2031—2037.
14. Muller I., Besta F., Schulz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. Thromb Haemost. — 2003; 89: 783—7.
15. O'Brien J.R. Platelet aggregation. Part II. Some results of a new study // J. Clin. Pathol.— 1962 (15).— P. 452—455.
16. Ridker P.M., Rifai N., Cook N.R. et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women // JAMA. — 2005; 294:326—333.
17. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2012; 125(1):e2—220.
18. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Azziz R. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008; 93:1276—1284.
19. Shaw L.J., Bugiardini R., Bairey Merz C.N. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009; 54.(17):1561—75.
20. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J., 33 (20): 2569—2619.
21. Vaccarino V., Krumholz H.M., Yarzebski J., Gore J.M., Goldberg R.J. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction // Ann. Intern. Med. — 2001; 134 (3):173—81.
22. Wenger N.K. The Reynolds Risk Score: improved

accuracy for cardiovascular risk prediction in women? // Nat Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2007; 4:366—367.
23. Zethelius B., Berglund L., Sundstrom J. et al. Use of

multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes // N. Engl. J. Med. — 2008; 358:2107—2116.

Н.В. Нетяженко

Изменения параметров тромбоцитарной активности и их влияние на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST у женщин и мужчин

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Цель работы — изучить тромбоцитарный гемостаз больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и сравнить агрегационную способность тромбоцитов и ее влияние на течение основного заболевания у женщин и мужчин.

Материалы и методы. Обследовано 105 больных, из них 45 женщин. Пациенты были разделены на группы согласно шкале риска TIMI. Оценивали степень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов турбидиметрическим методом и методом флюктуации светопропускания. Течение заболевания оценивали на протяжении всего госпитального периода.

Результаты и обсуждение. У женщин отмечался выраженный рост тромбоцитарной активности с повышением риска летальности, согласно шкале TIMI. У женщин всех групп, по данным агрегатометрии, по сравнению с мужчинами значительно преобладала агрегация тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты, аденозиндифосфата, адреналина и коллагена, максимальная активность которой наблюдалась в группе высокого риска по госпитальной летальности, согласно шкале TIMI. Преобладание спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов сопровождалось ростом частоты осложнений и летальности в группах умеренного и высокого риска у женщин по сравнению с мужчинами.

Выводы. Острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST сопровождается значительными изменениями тромбоцитарной активности, характеризующимися существенным ростом спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, выраженность которых пропорциональна риску госпитальной летальности, по шкале TIMI. Интенсивность указанных изменений достоверно преобладает у женщин по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: тромбоциты, индукторы, риски.

N.V. Netyazhenko

Changes in platelet activity parameters and their influence on the course of acute coronary syndrome with ST-segment elevation in male and female patients

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Objective. To investigate platelet hemostasis patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST-segment elevation and compare the ability of platelets aggregation and its influence on the course of the underlying disease in women and men.

Materials and methods. The study involved 105 patients, including 45 women. Patients were divided into groups according to the TIMI risk scale. The assessment was performed for the degree of spontaneous and induced platelet aggregation by turbidometric method and by fluctuations of light transmission. The course of the disease was assessed throughout the hospitalization period.

Results and discussion. It was noted marked increase in platelet activity with an increased risk of mortality by TIMI among females. According to aggregometry, the platelet aggregation under the influence of arachidonic acid, adenosine diphosphate, epinephrine and collagen, significantly prevailed in women of all groups compared with men. The maximum activity was observed at high risk of hospital mortality on TIMI scale. Prevalence of spontaneous and induced platelet aggregation was accompanied by increase in the incidence of complications and mortality in groups of moderate and high-risk women compared with men.

Conclusions. The ACS with ST elevation was accompanied with the significant changes in the platelet activity, which were characterized with the considerable increase of the spontaneous and induced platelet aggregation under the influence of arachidonic acid, adenosine diphosphate, epinephrine and collagen. The intensity of its action correlated with the risk of in-hospital mortality on the TIMI scale. The intensity of such changes was significantly higher in women than in men.

Key words: platelets, inducers, risks.