

Н.В. Нетяженко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Агрегаційна активність тромбоцитів у жінок із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

У статті проведено оцінку показників системи тромбоцитарного гемостазу у 45 жінок із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Пацієнтки розподілені за шкалою TIMI для прогнозування ризику смертності впродовж наступних 30 днів на 3 групи із ризиком <1; 1–4 і ≥4%. Встановлено підвищення тромбоцитарної активності пропорційно ризику 30-денної смертності хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST як при використанні традиційного турбідометричного методу, так і більш точного методу флукутації світлопропускання. Високу агрегаційну активність слід розглядати як додатковий фактор ризику за шкалою TIMI.

**Ключові слова:** тромбоцити, гемостаз, гострий коронарний синдром, жінки.

### Вступ

Вивченню питання особливостей перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) з елевацією сегмента ST у пацієнтів із різними чинниками ризику та супутніми захворюванням присвячена значна кількість досліджень не лише в Україні, а й поза її межами. Це зумовлено, перш за все, високим рівнем ускладнень та смертності, незважаючи на досягнення вагомим успіхів у лікуванні зазначеної патології. Водночас дослідження первинного гемостазу у хворих із гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) найчастіше залишається поза увагою. Між тим, саме порушення функціонування судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу первинне при розвитку Q-інфаркту міокарда (ІМ). Комплексне вивчення тромбоцитарного гемостазу дозволяє виявляти гіпо- чи гіперагрегаційні зрушення в системному кровотоці, зміни активності тромбоцитів під час захворювання, а також запобігти ускладненню та серцево-судинним подіям на ранньому етапі діагностики захворювання (Cattaneo M. et al., 2009). В останні роки порушення фізіологічного функціонування найважливіших ланок гемостазу розглядають як основний патогенетичний фактор тромботичних ускладнень у пацієнтів з ІХС (Gabbasov Z.A. et al., 1989; Shirani J. et al., 2000).

Згідно з даними низки досліджень, додатковим фактором ризику виникнення ускладнень ГКС із елевацією сегмента ST і тяжчого його перебігу у представниць жіночої статі є особливості тромбоцитарної ланки в них, із більш раннім залученням тромбоцитів у процес тромбоутворення, тоді як тести прокоагуляційної активності крові можуть залишатися ще певний час у межах норми (Burke A.P. et al., 2001; Bello N., Mosca L., 2004; Falk E. et al., 2013). Проте при аналізі публікацій на цю тему стає доволі очевидним, що увага дослідників не зосереджена на вивченні тромбоцитарного гемостазу серед пацієнтів жі-

ночої статі та його впливу на перебіг ГКС. Результати вивчення особливостей тромбоцитарної ланки та перебігу зазначеного захворювання у жінок залишаються фрагментарними або суперечливими, незважаючи на дані окремих досліджень, за якими агрегаційна активність тромбоцитів тісно корелює із жіночою статтю.

Мета роботи — виявити особливості судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу та їх вплив на клінічний перебіг, а також найближчі наслідки серед жінок із ГКС із елевацією сегмента ST за даними вивчення спонтанної та спричиненої різними індукторами агрегації тромбоцитів.

### Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 45 жінок віком 55–68 років (середній вік —  $60,1 \pm 2,2$  року), які перебували на лікуванні у відділенні кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні міста Києва з діагностованим ГКС з елевацією сегмента ST, відповідно до критеріїв Європейської асоціації кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) на підставі клінічних, електрокардіографічних, біохімічних ознак (Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012). Пацієнтів з ГКС із елевацією сегмента ST після проведення фібринолітичної терапії розподілили на три групи за шкалою стратифікації ризику для прогнозування смертності впродовж наступних 30 днів (Thrombolysis in myocardial infarction — TIMI) (Morrow D.A. et al., 2000). До 1-ї групи увійшли 15 жінок із ризиком летальності <1%, в 2-гу — 15 жінок із ризиком 1–4% і в 3-тю — 15 жінок із ризиком ≥4%. Жінки всіх груп були зіставними за віком, супутніми захворюваннями та амбулаторним лікуванням до моменту госпіталізації (таблиця). Майже у половини жінок кожної групи встановлено порушення ліпідного

профілю; залежності між зазначеним показником та фактором тютюнопаління не виявлено.

При спостереженні за станом пацієнток реєстрували кількість летальних випадків та звертали увагу на виникнення в них ознак гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) і таких ускладнень, як:

- порушення ритму серця (екстрасистолічна аритмія III–IV класу за В. Lowp, фібриляція шлуночків та/чи шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь, яка вперше виникла);
- порушення провідності (атріовентрикулярна (AV)-блокада II–III ступеня);
- рання постінфарктна стенокардія;
- нефатальний повторний ІМ;
- розрив міокарда з гемотампонадою. Пацієнток включали в дослідження в 1-шу добу після госпіталізації. До критеріїв включення належали:
- рівень тромбоцитів  $<150 \cdot 10^9/\text{л}$  та  $>450 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- ознаки тяжкої серцевої недостатності ІІБ–ІІІ стадії за класифікацією Стражеска — Василенка;
- фракція викиду лівого шлуночка  $<45\%$ ;
- вроджені та набуті вади серця;
- міокардит, кардіоміопатія, перикардит;
- легенева гіпертензія;
- перенесений геморагічний або ішемічний інсульт;
- ЦД 1-го та 2-го типу;
- тяжкі хронічні захворювання нирок (швидкість клубочкової фільтрації  $<30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) та печінки;
- інші тяжкі супутні захворювання, що можуть спричинити фатальні наслідки в наступні 12 міс.

### Вивчення функції тромбоцитів

Збір крові для дослідження виконували в 1-шу добу перебування пацієнтки у стаціонарі не раніше ніж через 12 год після закінчення введення фібринолітичного засобу. У всіх хворих визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора «Mindray BC 2800»

Таблиця Клінічна характеристика пацієнок із ГКС станом на початок дослідження, n (%)

Показник	Група		
	1-ша (n=15)	2-га (n=15)	3-тя (n=15)
Вік (M±m), років	58±2,2	60±2,1	63±3,2
<b>Фактори серцево-судинного ризику</b>			
Тютюнопаління	2 (13,3)	3 (20,0)	4 (26,7)
Ожиріння	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40,0)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	5 (33,3)	6 (40,0)	7 (46,7)
Артеріальна гіпертензія	12 (80,0)	14 (93,3)	15 (100,0)
Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу	1 (6,7)	3 (20,0)	3 (20,0)
Порушення ліпідного профілю	7 (46,7)	6 (40,0)	6 (40,0)
<b>Дані анамнезу</b>			
Стабільна стенокардія	10 (66,7)	11 (73,3)	13 (86,7)
ІМ	4 (26,7)	5 (33,3)	6 (40,0)
Перкутанне коронарне втручання	5 (33,3)	4 (26,7)	6 (40,0)
ЦД 2-го типу	0 (0,0)	1 (6,7)	1 (6,7)
Транзиторна ішемічна атака	1 (6,7)	0 (0,0)	3 (20,0)
Виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (13,3)
<b>Амбулаторне лікування до виникнення ГКС</b>			
Ацетилсаліцилова кислота (АСК)	10 (66,7)	11 (73,3)	13 (86,7)
Клопідогрель	5 (33,3)	5 (33,3)	4 (26,7)
Блокатори β-адренорецепторів	6 (40,0)	7 (46,7)	7 (46,7)
Статини	8 (53,3)	9 (60,0)	7 (46,7)
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)	14 (93,3)	11 (73,3)	12 (80,0)
Тіазидні діуретики	5 (33,3)	6 (40,0)	6 (40,0)
Нітрогліцерин	10 (66,7)	11 (73,3)	11 (73,3)
<b>Лікування ГКС у стаціонарі</b>			
Тромболітичне лікування	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
АСК	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Клопідогрель	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Нефракціонований/низькомолекулярний гепарин	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Блокатори β-адренорецепторів	12 (80,0)	13 (86,7)	13 (86,7)
Статини	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
Нітрати	15 (100,0)	15 (100,0)	15 (100,0)
іАПФ	14 (93,3)	12 (80,0)	14 (93,3)
Діуретики	2 (13,3)	4 (26,7)	5 (33,3)

(«Mindray», Китай). Агрегацію тромбоцитів оцінювали на аналізаторі агрегації «АЛАТ-2» («Биола», Росія), який дозволяє реєструвати тромбоцитарну активність як традиційним турбідиметричним методом (ТДм), запропонованим Борном і О'Брайеном, так і методом флукутації світлопропускання (ФСПм), заснованим на оцінці середнього розміру агрегатів в реальному часі при температурі 37 °С (Born G.V.R., 1962; Cahoon Jr.W.D. et al., 2015). При визначенні параметрів агрегації за ТДм після калібрування пристрій автоматично вираховував відсотки світлопропускання, при цьому за 0% приймали початковий стан багаті тромбоцитами плазми крові (отриманої шляхом центрифугування цільної крові), а за 100% — бідної тромбоцитами плазми крові (отриманої шляхом центрифугування багаті тромбоцитами плазми крові). Ступінь агрегації визначали як максимальний приріст після додавання індуктора. При визначенні параметрів агрегації за ФСПм після калібрування пристроєм розмір поодиноких тромбоцитів приймали за 1. Ступінь агрегації визначали як максимальне значення середнього розміру агрегатів після додавання індуктора.

У ролі індукторів агрегації використовували:

- арахідонову кислоту (АК) у дозі 1,0 ммоль;
- аденозиндифосфат (АДФ) у дозі 2,5 ммоль;
- колаген — 1,25 мг/мл;
- адреналін — 5 ммоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) (Shirani J. et al., 2000).

Додавання АК дозволяло відтворювати *in vitro* процес утворення білого тромбоцитарного тромбу на етапі зворотної та незворотної стадії активації тромбоцитів (Hansson G.K., Hamsten A., 2011). Через високу специфічність АК на сьогодні вважають золотим стандартом для верифікації резистентних до терапії АСК пацієнтів. За даними Р.А. Gum та співавторів (2003), критеріями відсутності відповіді на дію АСК є підвищення показника агрегації тромбоцитів  $\geq 20\%$  від вихідного рівня при застосуванні АК і/або  $\geq 70\%$  — при застосуванні АДФ (Gabbasov Z.A. et al., 1989). Для дослідження функціональної активності тромбоцитів використовували АДФ у низьких дозах, під впливом яких виникає лише зворотна агрегація, що важливо при оцінці підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів.

Окрім клінічного, лабораторного обстежень, електрокардіографії у 12 відведеннях, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки, визначали параметри судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Лікування проводили відповідно до рекомендацій ESC (Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012). У всіх пацієнок використовували тромболітичну терапію із застосуванням стрептокінази. Також вони отримували низькомолекулярні гепарини (еноксапарин натрію, фондапаринукс натрію) або нефракціонований гепарин під контролем активного часткового тромбoplastинового часу. АСК застосовували у навантажувальній дозі 150–325 мг/добу, в подальшому — в дозі

75–100 мг/добу, клопідогрель у дозі 300 мг/добу у пацієнок віком  $\leq 75$  років, у подальшому — в дозі 75 мг/добу. Всі пацієнтки отримували статини, більшість пацієнок усіх трьох груп — блокатори β-адренорецепторів, іАПФ, нітрати, деякі — діуретики. Терапію ускладнень проводили згідно з настановою ESC (Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) et al., 2012).

Для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовували непараметричні критерії (пакет «IBM SPSS Statistics v22»): для пов'язаних сукупностей — критерій Вілкосона, для незалежних — критерій Манна — Утні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона.

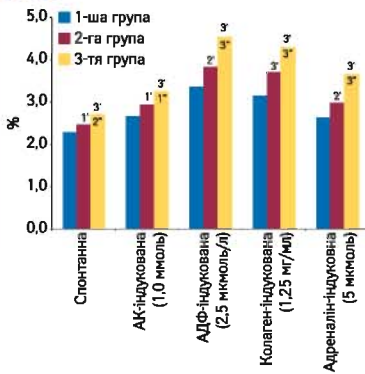
## Результати та їх обговорення

При аналізі середніх величин ступеня агрегації тромбоцитів у 1-шу добу після розвитку ГКС виявлено достовірно вищий вихідний рівень спонтанної агрегації тромбоцитів серед жінок 3-ї групи як порівняно із показниками 1-ї — на 18,2%, так і з показниками 2-ї — на 10,1% ( $p < 0,01$ ) (рис. 1 та 2).

На тлі застосування антитромбоцитарних засобів при додаванні АК у ролі індуктора відзначали ріст середніх показників стану агрегації тромбоцитів порівняно зі спонтанною агрегацією у всіх трьох групах. При застосуванні ТДм у групі жінок із низьким ризиком смертності за шкалою TIMI агрегаційна активність підвищилася на 13,5%, у групі помірного ризику — на 15,7%, у групі високого ризику — на 16,6%. При цьому виявлені значимі відмінності між показниками представників усіх груп. При проведенні ФСПм встановлені подібні відмінності між групами, що правда із більш достовірною різницею. Водночас відзначено суттєву різницю приросту середніх величин АК-індукованої агрегації від спонтанної, за даними різних методів визначення: цей показник підвищився на 18,9; 24,2 і 34,9% у групах відповідно.

Порівняння середньої АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у представниць досліджуваних груп дозволило виявити зростання ступеня агрегації на 46,1; 55,1 та 66,9% відповідно, порівняно з вихідним рівнем, згідно із ТДм. На тлі застосування клопідогрелю найвищий показник відзначали у 3-й групі: середнє значення агрегації тромбоцитів перевищувало таке 1-ї в 1,4 та 2-ї — в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ). При порівнянні результатів дослідження, за даними ФСПм, встановлено підвищення ступеня агрегації в усіх групах: на 57,8; 73,7 та 66,9% відповідно, за шкалою TIMI. На відміну від результатів, отриманих ТДм, достовірність різниці показників 1-ї та 2-ї груп була вищою ( $p < 0,01$ ).

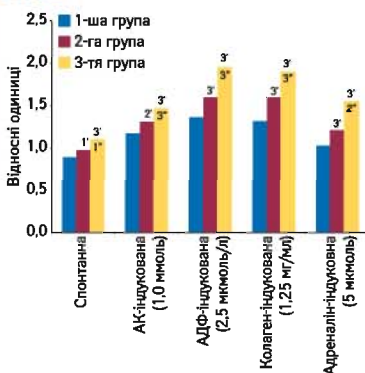
Рис. 1



Середні величини ступеня агрегації тромбоцитів венозної крові у 1-шу добу після госпіталізації пацієнок всіх груп, згідно із ТДм

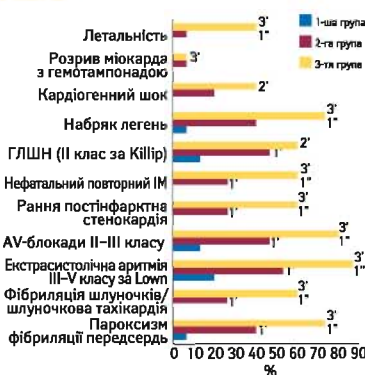
На рис. 1–3: <sup>1</sup>, <sup>2</sup>, <sup>3</sup> достовірність різниці середніх величин ступеня агрегації тромбоцитів 2-ї та 3-ї груп порівняно з 1-ю ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  та  $p < 0,001$  відповідно); <sup>1\*</sup>, <sup>2\*</sup>, <sup>3\*</sup> достовірність різниці середніх величин ступеня агрегації тромбоцитів 3-ї групи порівняно з 2-ю ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  та  $p < 0,001$  відповідно).

Рис. 2



Середні величини ступеня агрегації тромбоцитів венозної крові в 1-шу добу після госпіталізації пацієнок усіх груп, згідно із ФСПм

Рис. 3



Частота ускладнень ГКС та госпітальної летальності у пацієнок усіх груп

Колаген-індукована агрегація тромбоцитів, згідно із ТДм, відображала ступінь ризику смертності впродовж 30 днів після ІМ і становила 36,9; 50,2 і 58,2% у групах відповідно. Дані ФСПм свідчили про її

збільшення від вихідного рівня на 48,8; 57,5 і 76,1% відповідно. При використанні обох методів (ТДм і ФСПм) визначено достовірні відмінності між показниками всіх трьох груп.

Додавання адреналіну як індуктора агрегації зумовило підвищення середнього ступеня агрегації тромбоцитів у всіх трьох групах при застосуванні обох методик. У 1-й групі зазначений показник підвищився від початкового рівня на 14,2 і 27,8% при визначенні за допомогою ТДм і ФСПм відповідно. У 2-й та 3-й групах агрегаційна здатність тромбоцитів підвищилася на 21,0 і 34,9% при ТДм та на 38,3 і 44,0% — при ФСПм відповідно. Як і при використанні вищевказаних індукторів агрегації, при застосуванні адреналіну виявлено найвищий ступінь агрегації тромбоцитів у 3-й групі при визначенні двома методами із достовірно значущою різницею між 1-ю та 2-ю групами. Водночас виявлено значущі відмінності між показниками 1-ї та 2-ї груп ( $p < 0,01$ ).

При аналізі частоти ускладнень ГКС із елевацією сегмента ST, продемонстровано, що частка пацієнтів із порушенням ритму у вигляді пароксизму фібриляції передсердь є найбільшою у 3-й групі і становить 73,3%, тоді як у 1-й та 2-й групах — 6,7 та 40,0% відповідно (рис. 3). У жодної з представниць 1-ї групи не відзначали фібриляції шлуночків/шлуночкової тахікардії, тоді як у 2-й та 3-й групах частка осіб із цим ускладненням становила 26,7 та 60,0% відповідно. Подібну картину спостерігали стосовно аритмії, зумовленої порушенням провідності: найбільша кількість осіб з екстрасистолічною аритмією III–V класу за В. Lowry зареєстрована саме у групі найвищого ризику смертності за шкалою TIMI (86,7%); у 1-й та 2-й групах цей показник становив 20,0 та 53,3% відповідно.

У пацієнок із високим ризиком смертності в наступні 30 днів за шкалою TIMI відзначали найбільшу схильність до ранньої постінфарктної стенокардії та нефатального повторного ІМ порівняно з такою у 1-й та 2-й групах.

У структурі ускладнень госпітального періоду особливої уваги заслуговує ГЛШН, яка значно частіше виникала у групі високого ризику порівняно із групами низького та помірного. У 3-й групі ГЛШН більше проявлялася застійними явищами в легенях у вигляді їх набряку: це ускладнення зареєстроване у 11 пацієнок, тоді як у представниць 1-ї та 2-ї груп частіше розвивалася ГЛШН II класу за Killip. У жінок групи високого ризику порівняно із групою помірного ризику частіше спостерігали таке ускладнення ГЛШН, як кардіогенний шок (40,0 і 20,0% у 3-й і 2-й групах відповідно;  $p < 0,01$ ). Кількість летальних випадків у досліджуваних групах відповідала розподілу пацієнок згідно з групами ризику за шкалою TIMI: найбільше летальних випадків зареєстровано у 3-й групі. Різбижностей щодо кількості випадків розриву міокарда із гемотампонадою в досліджуваних групах не виявлено.

ТДм і ФСПм дозволили виявити у жінок усіх груп із ГКС зростання ступеня агрегації тромбоцитів при додаванні АК, з найбільшим результатом у групі високого ризику. Однак точнішим виявився ФСПм, за результатами якого у 3-й групі ступінь агрегації підвищився на 34,9% порівняно зі спонтанною агрегацією.

У фізіологічних умовах головна роль в ініціації початкових етапів активації тромбоцитів належить АДФ, яка стимулює зміни форми та адгезію тромбоцитів. Проведені дослідження агрегації тромбоцитів із використанням ТДм і ФСПм при додаванні АДФ виявили суттєві відмінності у результатах пацієнок різних груп. Так, додавання АДФ у дозі 2,5 мкмоль/л зумовило підвищення ступеня агрегації у 3-й групі на  $\geq 70\%$ , за результатами ФСПм, що є додатковим критерієм зниження відповіді на терапію АСК (Сахооп Jr.W.D. et al., 2015). Критерієм оцінки відповіді на лікування клопідогрелем є характер зниження агрегації тромбоцитів на тлі індукції АДФ щодо вихідного значення. При зниженні агрегації  $< 10\%$  пацієнтів вважають нечутливими до препарату. Встановлено зниження чутливості до дії клопідогрелю в усіх групах, з найгіршим результатом у групі високого ризику 30-денної смертності.

Одним із найважливіших індукторів тромбогенезу вважають колаген, який не лише сприяє зв'язуванню та активації фактора Віллебранда, але й прямо стимулює адгезію тромбоцитів (Burke A.P. et al., 2001; Capodanno D., Angiolillo D.J., 2010). Значне підвищення колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у 3-й групі, порівняно із 1-ю і з 2-ю, свідчить про більш виражену активацію фосфоліпази С у групі високого ризику смертності за шкалою TIMI, що призводить до секреції тромбоцитарних гранул і синтезу тромбоксану А<sub>2</sub>, і супроводжується різким посиленням міжтромбоцитарної взаємодії.

Агрегація тромбоцитів, яку реєструють при додаванні адреналіну, є незворотною і, на відміну від АДФ, не викликає зміни форми тромбоцитів. За даними нашого дослідження, адреналін-індукована і колаген-індукована агрегація не виходили за межі референтних значень у всіх групах, проте у 3-й групі відзначено суттєве її підвищення, згідно із ТДм та більш точного ФСПм (Harrisson P. et al., 2011).

Жінки мають гірший прогноз ГКС зі зростанням удвічі смертності порівняно із чоловіками (Shirani J. et al., 2000; Falk E. et al., 2013). Проте ми навмисно не порівнювали гендерні відмінності перебігу ГКС, а зосередили увагу на жінках із різним ризиком смертності за шкалою TIMI. Отримані результати свідчать про більш несприятливий перебіг ГКС у жінок із високим ризиком смертності впродовж 30 днів, які за показниками спонтанної та індукованої АК, АДФ, колагеном та адреналіном агрегації тромбоцитів мали достовірно вищий показник ступеня агрегації тромбоцитів порівняно із групою як низького, так і високого ризику. Підвищений рівень тромбоцитарної активності зростає із ризиком смертності та сприяє розвитку

тяжких ішемічних подій, погіршував найближчий прогноз. Серед жінок високого ризику за шкалою TIMI, порівняно із жінками низького та помірною ризику, зареєстровано більше випадків таких ускладнень, як порушення ритму та провідності серця у вигляді пароксизму фібриляції передсердь, фібриляції шлуночків/шлуночкової тахікардії, екстрасистолічної аритмії та AV-блокади II–III класу за V. Lowp.

ГЛШН, яку розглядають не лише як ускладнення госпітального періоду, але і як чинник прогнозу ранніх та віддалених наслідків, розвивалася частіше у групі високого ризику смертності за шкалою TIMI. Найбільш тяжкий варіант ГЛШН — кардіогенний шок — частіше реєстрували у 3-й групі.

Подібні закономірності встановлено і щодо таких ішемічних ускладнень, як рання постінфарктна стенокардія та нефатальний повторний ІМ. Це пояснюють високою агрегаційною здатністю тромбоцитів, визначеною за допомогою таких індукторів, як АК та АДФ, які широко використовують для визначення пацієнтів, нечутливих до терапії АСК та клопидогрелом. Незважаючи на проведення подвійної антитромбоцитарної терапії з початково-навантажувальною дозою, за допомогою ФСПМ виявлено зростання ступеня агрегації тромбоцитів  $\geq 20\%$  при застосуванні АК та  $\geq 70\%$  — АДФ, що, за даними літератури, вважають індикатором, резистентним до лікування АСК. Крім того, пригнічення агрегації тромбоцитів на  $< 10\%$ , визначеної як при звичайному ТДм, так і більш точному ФСПМ, виявило пацієнток зі зниженою відповіддю на дію клопидогрелу. Встановлено, що жінки групи високого ризику мали знижену антитромбоцитарну відповідь на подвійну терапію АСК та клопидогрелом.

Частота виникнення ішемічних подій у обстежуваних, як і кількість летальних випадків, віддзеркалювали ступінь тромбоцитарної активності за умов спонтанної та індукованої агрегації і не залежали від адекватності лікування ГКС. Результати дослідження свідчать про недостатню ефективність застосовуваних методів для запобігання розвитку ішемічних ускладнень у представниць групи високого ризику смертності за шкалою TIMI. Очевидно, таким пацієнткам потрібні антитромбоцитарні засоби у вищих дозах або пошук нових антиагрегантних препаратів.

Отже, важливим додатковим чинником ризику найближчих несприятливих ішемічних наслідків ГКС з елевацією сегмента ST та летальності у жінок є збільшення агрегаційної здатності тромбоцитів при застосуванні АК та АДФ на тлі подвійної антитромбоцитарної терапії АСК та клопидогрелом.

## Висновки

1. Рівень тромбоцитарної активності, визначений за допомогою оцінки агрегації тромбоцитів ТДм та ФСПМ, відповідав ризику смертності впродовж 30 днів у жі-

нок з ГКС з елевацією сегмента ST. Високу агрегаційну активність слід розглядати як додатковий фактор ризику за шкалою TIMI.

2. Застосування подвійної антитромбоцитарної терапії при ГКС з елевацією сегмента ST у жінок високого ризику смертності за шкалою TIMI не пригнічувало агрегацію тромбоцитів як при індукції АК, так і АДФ. Визначений згідно зі ФСПМ ступінь агрегації тромбоцитів дозволив виявити нечутливих до дії АСК та клопидогрелу представниць 3-ї групи.

3. У пацієнток із високим ризиком смертності за шкалою TIMI в період дослідження виникли такі ускладнення, як порушення ритму та провідності серця, ГЛШН; летальність у цій групі теж була вищою за таку в 1-й та 2-й групах, що може бути частково зумовлено їх резистентністю до терапії АСК та клопидогрелом.

## Список використаної літератури

- Bello N., Mosca L.** (2004) Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 46(4): 287–295.
- Born G.V.R.** (1962) Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. *J. Physiol.*, 162: 67–68.
- Burke A.P., Farb A., Malcom G., Virmani R.** (2001) Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am. Heart J.*, 141(2 Suppl.): S58–S62.
- Cahoon Jr.W.D., Kroll A.L., Lowe D.K.** (2015) High on-treatment platelet reactivity associated with prasugrel. *J. Pharm. Tech.*, 31(1): 38–42.
- Capodanno D., Angiolillo D.J.** (2010) Impact of race and gender on antithrombotic therapy. *Thromb. Haemost.*, 104(3): 471–484.
- Cattaneo M., Hayward C.P., Moffat K.A. et al.** (2009) Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry: a report from the platelet physiology subcommittee of the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.*, 7(6): 1029.
- Falk E., Nakano M., Bentzon J.F. et al.** (2013) Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur. Heart J.*, 34(10): 719–728.
- Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Yu., Pozin E.Ya.** (1989) Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension. *Thromb. Res.*, 54(3): 215–223.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al.** (2003) A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41(6): 961–965.
- Hansson G.K., Hamsten A.** (2011) Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology. In: L. Goldman, A.I. Schafer (Eds.) *Goldman's Cecil Medicine*, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA: chap. 70.
- Harrison P., Mackie I., Mumford A. et al.; British Committee for Standards in Haematology** (2011) Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br. J. Haematol.*, 155(1): 30–44.
- 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.
- Shirani J., Alaeddini J., Roberts W.C.** (2000) Comparison of modes of death and cardiac necropsy findings in fatal acute myocardial infarction in men and women >75 years of age. *Am. J. Cardiol.*, 86(9): 1010–1012.

**Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. et al.** (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 33(20): 2569–2619.

## Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

**Н.В. Нетяженко**

**Резюме.** В статье проведена оценка показателей системы тромбоцитарного гемостаза у 45 женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Пациентки распределены по шкале TIMI для прогнозирования риска смертности в течение следующих 30 дней на 3 группы с риском  $< 1$ ;  $1-4$  и  $\geq 4\%$ . Установлено повышение тромбоцитарной активности пропорционально риску 30-дневной смертности больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST как при использовании традиционного турбидометрического метода, так и более точного метода флюктуации светопропускания. Высокую агрегационную активность следует рассматривать как дополнительный фактор риска по шкале TIMI.

**Ключевые слова:** тромбоциты, гемостаз, острый коронарный синдром, женщины.

## A platelet aggregation in women with the acute coronary syndrome with ST-segment elevation

**N.V. Netyazhenko**

**Summary.** The indicators of platelet hemostasis in 45 women with the acute coronary syndrome with ST-segment elevation were evaluated in the article. Patients were divided on a scale TIMI for predicting 30-day mortality into 3 groups with risk of mortality  $< 1$ ;  $1.4$  and  $\geq 4\%$ . It was established that platelet activity increased in proportion to the risk of 30-day mortality in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation as using traditional turbidimetric method and as more accurate transmission fluctuations in light method. High aggregation activity should be considered as an additional risk factor on the scale TIMI.

**Key words:** platelets, hemostasis, acute coronary syndrome, women.

### Адреса для листування:

Нетяженко Нонна Василівна  
03049, Київ, просп. Повітрофлотський, 9  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця,  
кафедра терапії № 2  
E-mail: netyazhenko@bigmir.net

Одержано 19.02.2015