

Вплив мікроальбумінурії на функціональну активність тромбоцитів і перебіг гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST у жінок та чоловіків

Н.В. Нетяженко

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

У статті описується дослідження судинно-тромбоцитарного гомеостазу у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST і мікроальбумінурією. Проведений порівняльний аналіз отриманих даних у чоловіків і жінок та їхній вплив і взаємозв'язок на результати перебігу основного захворювання. Зроблено висновки про виявлені зміни системи гомеостазу у пацієнтів жіночої статі з патологічним альбумін-креатиніновим співвідношенням, встановлена гендерна відмінність тромбоцитарного гомеостазу при наявності мікроальбумінурії.

Ключові слова: мікроальбумінурія, жінки, інфаркт міокарда, агрегація.

Мікроальбумінурія (МАУ) – важлива рання ознака ураження нирок, яка відображає початкові стадії патології судин (ендотеліальна дисфункція, атеросклероз) і корелює зі зростанням серцево-судинних захворювань та смертності [1, 7, 8]. За даними клінічних досліджень, навіть незначна екскреція альбуміну із сечею асоціюється зі значним зростанням ризику серцево-судинних подій, зокрема фатальних. Прогресивне збільшення рівня МАУ однозначно свідчить про погіршення стану судин і відповідно зумовлює додаткове підвищення ризику. У хворих із нормальною або високою ШКФ (>90 мл/хв·1,73 м²) навіть при незначному збільшенні вмісту альбуміну в сечі помірно зростає ризик несприятливого перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) [1, 9, 12, 13].

Порушення в системі тромбоцитарного гомеостазу – ключовий чинник у розвитку гострих ішемічних розладів у пацієнтів із ХЗН, поєднаною із серцево-судинною патологією. Характер змін активності тромбоцитів неоднорідний. Так, наприклад, відомо, що у пацієнтів з термінальною стадією ХЗН збільшується ризик кровотеч, а за поодинокими даними, на початкових етапах ХЗН виявлено протромботичні зміни плазми крові [4, 12]. Тромбоцитарний гомеостаз активно не вивчали у пацієнтів зі збереженою функцією нирок (ШКФ >90 мл/хв·1,73 м²) та наявною МАУ, залишається нез'ясованим клінічне і прогностичне значення його параметрів та їхній вплив на ефект лікувальних заходів, зокрема антитромбоцитарного лікування жінок. Слід пам'ятати, що, незважаючи на значні успіхи у лікуванні ГКС, пацієнти жіночої статі мають вищу частоту ускладнень та летальності порівняно з чоловіками [2, 3, 10], а вивчення активності тромбоцитів у жінок з МАУ мало би надзвичайно важливе значення.

Мета дослідження: вивчення й порівняння взаємозв'язку активності тромбоцитарного гомеостазу у жінок і чоловіків зі збереженою функцією нирок і МАУ та результатів перебігу ГКС з елевацією сегмента ST.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 95 пацієнтів з ГКС із елевацією сегмента ST – 50 (52,6%) чоловіків та 45 (47,4%) жінок віком 50–75 років (у середньому 66,±4,4 року), госпіталізованих у відділення кардіологічної реанімації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва за період із січня 2013 р. до лютого 2014 р. Встановлення діагнозу, обстеження, лікування основного захворювання та ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2012 р. [11].

Критерії залучення: пацієнти з ГКС із елевацією сегмента ST, яким протягом 12 год від початку проявів симптомів проведено тромболітичну терапію, призначено подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та клопідогрелем, віком менше 75 років.

Критерії вилучення: рівень тромбоцитів менше 150·10⁹/л та більше 450·10⁹/л, ознаки тяжкої СН ІІБ–ІІІ стадії за класифікацією Стражеска–Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45%, вроджені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, артеріальна легенева гіпертензія, перенесений геморагічний або ішемічний інсульт, ЦД 1-го типу, ХЗН (із розрахованою ШКФ <90 мл/хв·1,73 м² за формулою СКД-ЕРІ) та хронічні захворювання печінки із порушенням її функцій та інші тяжкі супутні захворювання, що ймовірно скорочують тривалість життя протягом наступних 12 міс. Для зменшення кількості помилкових результатів урахували чинники, які могли б вплинути на результати визначення альбуміну в сечі.

Протягом госпітального періоду оцінювали розвиток фатальних та нефатальних серцево-судинних подій: рецидив ІМ, рання післяінфарктна стенокардія, порушення ритму серця та гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) вище ІІ класу за класифікацією Killip–Kimbal. Розвиток у пацієнта зазначених подій оцінювали як вияв несприятливого прогнозу.

Усім пацієнтам досліджували стан тромбоцитарного гомеостазу за допомогою пристрою АЛАТ-2 («НПФ Биола», Росія), з використанням індукторів агрегації арахідонової кислоти (АК), аденозиндифосфату (АДФ), колагену та адуреналіну (набори виробництва «Helena Laboratories», США). Наявність МАУ визначали за вмістом альбуміну та креатиніну в сечі напівкількісним методом за допомогою набору MicroalbuPHAN® (Erba Mannheim, Чехія).

Основою для розподілу пацієнтів і подальшого вивчення у них тромбоцитарного гомеостазу стала наявність помірно підвищеної МАУ згідно з критеріями Національного фонду нирок 2012–2014 рр. [8]: І група (28 чоловіків, 25 жінок) – пацієнти з відношенням альбумін/креатинін (ВАК) <3 мг/ммоль, ІІ група (22 чоловіки, 20 жінок) – пацієнти з ВАК 3–30 мг/ммоль.

Нормативні величини досліджуваних показників були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб, що не мали перенесеного ІМ, в яких не було клінічних проявів сте-

нокардії, серцевої недостатності, ЦД, АГ. Середній вік здорових осіб становив $46,3 \pm 4,7$ року (від 39 до 48 років), в тому числі 10 чоловіків (50%) та 10 жінок (50%).

Для оцінювання достовірності різниці між середніми величинами застосовували непараметричні критерії з використанням пакета IBM SPSS Statistics v22, для пов'язаних сукупностей – критерій Вількоксона, для незалежних – Манна–Уїтні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. За статистично значущі брали значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За клінічною характеристикою групи пацієнтів достовірно не відрізнялися за ІМТ, наявністю ЦД, частотою ІМ, ТІА в анамнезі, за вираженістю стенокардії та частотою проведеного ПКВ в анамнезі. Відзначено велику частку пацієнтів з АГ у всіх групах.

Під час лабораторного дослідження ступінь спонтанної агрегації венозної крові у хворих досліджуваних груп відрізнявся від такого у здорових. Так, за результатами турбідиметричного методу (ТДМ) ступінь агрегації (СА) у чоловіків І групи був вищий на 65,0%, а в чоловіків ІІ групи – на 75,0%, швидкість агрегації (ША) була більшою відповідно на 60,0% і 71,08% порівняно з показниками у чоловіків контрольної групи. У жінок СА та ША були вище відповідно на 73,1% і 67,44% в І групі та на 82,76% і 75,5% у ІІ групі порівняно з показниками жінок контрольної групи ($P < 0,001$). Достовірної гендерної різниці не виявлено, проте більші значення СА та ША порівняно зі здоровими були більш вираженими в жінок обох груп, ніж у чоловіків. Так, за результатами методу флукутації світлопропускання (ФСП) СА при спонтанній агрегації був більший, ніж у здорових: у І групі на 93,6% у жінок і на 86,7% у чоловіків, а у ІІ групі – відповідно на 102,1% і 93,3%.

Під час аналізу результатів індукованої агрегації тромбоцитів з АК у дозі 1,0 ммоль за даними методу ФСП виявлена різниця між чоловіками та жінками у ІІ групі, де СА був більший на 13,5% ($P < 0,01$), а ША – на 15,7% ($P < 0,001$) у жінок порівняно з чоловіками. За даними аналізу індукованої агрегації з додаванням АК не виявлено статистично значущої різниці між групами у чоловіків, однак у жінок спостерігали достовірні відмінності між групами. Так, СА та ША за даними методу ФСП зростали майже на 12,0% у жінок ІІ групи порівняно з І групою (відповідно $P < 0,05$ і $P < 0,001$).

Використання як індуктора агрегації АДФ у дозі 2,5 мкмоль дало змогу виявити відмінності між групами у жінок під час застосування обох методів аналізу агрегації. Так, СА та ША за результатами ТДМ у жінок ІІ групи були більшими майже на 10,0% порівняно з І групою ($P < 0,05$), а за результатами методу ФСП СА була більшою у ІІ групі на 33,%, а ША – на 41,2% ($P < 0,001$). У чоловіків також відзначено зростання цих показників за методом ФСП більше ніж на 11,0% порівняно з групою без МАУ. Цікавим виявився результат АДФ-індукованої агрегації у ІІ групі, де СА був більший на 27,7%, а ША – на 37,1% у жінок порівняно з чоловіками ($P < 0,001$).

Додавання колагену в дозі 1,25 мг/мл спричинило зростання ША на 28,6% за результатами ТДМ і на 41,7% за даними методу ФСП у жінок ІІ групи порівняно з І групою ($P < 0,001$). Показники агрегації тромбоцитів у чоловіків суттєво не відрізнялися між групами. Тим не менше, вдалося виявити гендерні відмінності у ІІ групі, в якій за даними ТДМ СА і ША у жінок були більшими на 30,0%, а за даними методу ФСП ША була вищою на 55,9% порівняно з такою у чоловіків ($P < 0,001$).

За показниками адреналін-індукованої агрегації відмінності між групами виявлені лише у жінок. Так, СА і ША за даними ТДМ у ІІ групі були більшими відповідно на 34,7%

і 38,7% порівняно з такими у І групі, а за даними методу ФСП – відповідно на 36,4% і 44,3% ($P < 0,001$). Жінки ІІ групи мали більшу агрегаційну здатність тромбоцитів на 37,7% за даними ТДМ, і більше 40% – за даними методу ФСП.

При час аналізу безпосередніх результатів ускладнень госпітального періоду з'ясувалося, що серед жінок із патологічним ВАК рецидив ІМ виник у 7 (35,0%) хворих, у той час як у чоловіків тієї самої групи – в 1 (4,5%) ($P < 0,01$). Пароксизм ФП достовірно ($P < 0,05$) частіше розвивався у жінок ІІ групи – у 7 (35,0%) порівняно з 2 (9,1%) у чоловіків ІІ групи і з 2 (8,0%) у жінок І групи ($P < 0,05$). ГЛШН ІІ класу за Killip – Kimbal у ІІ групі виникала у жінок частіше майже втричі порівняно з чоловіками. Щодо інших порівнюваних показників відмінностей не виявлено. Комбіновану кінцеву точку також достовірно рідше відзначали в чоловіків ІІ групи порівняно з жінками (відповідно 18,2% проти 50,0%; $P < 0,05$).

Слід зауважити, що міжгрупові відмінності були виявлені лише у жінок. У жінок ІІ групи достовірно ($P < 0,05$) частіше, ніж у жінок І групи, виникав пароксизм ФП (35,0% проти 8,0%), реєстрували комбіновану кінцеву точку (50,0% проти 20,0%).

У цьому дослідженні вперше продемонстровано, що наявність патологічного ВАК у жінок з ГКС з елевацією сегмента ST зі збереженою ШКФ негативно впливає на перебіг основного захворювання. У таких пацієнток більше ускладнень, зокрема більша частота виникнення пароксизмів ФП та комбінованої кінцевої точки, порівняно з жінками без МАУ. На особливу увагу заслуговує той факт, що в разі збільшеного ВАК ускладнення госпітального періоду ГКС частіше виникають у жінок, ніж у чоловіків.

Численна кількість досліджень продемонстрували, що МАУ супроводжує атеросклероз вінцевих артерій [7, 9, 13], деякі були присвячені вивченню взаємозв'язку МАУ з особливостями параметрів атеросклеротичної бляшки вінцевої артерії [9]. Проте спроби оцінити тромбоцитарний гемостаз у чоловіків і жінок з ГКС і МАУ не зроблено. У цьому дослідженні вдалося встановити взаємозв'язок підвищеної агрегаційної здатності тромбоцитів як при спонтанній, так і при індукованій агрегації, яка була оцінена ТДМ та методом ФСП, з результатами перебігу ГКС. Цілком можливо, що це вдалося продемонструвати через те, що використання АК, АДФ, колагену та адреналіну як золотого стандарту оцінки функції тромбоцитів більш точно відображає ефективність призначеної антитромбоцитарної терапії та порушення ендотеліальної функції [5].

Можливими причинами більшої кількості ускладнень ГКС з елевацією сегмента ST у жінок з МАУ, за даними цього дослідження, були такі. Ймовірно підвищення в крові рівня низької біологічно активних речовин зумовило підвищену спонтанну здатність тромбоцитів до формування тромбу, навіть без контакту з ендотелієм. Цей процес може бути посилений АДФ та адреналіном, при цьому інгібування циклооксигенази АСК незначно впливає на спонтанну агрегацію тромбоцитів [5, 6]. Результати аналізу показників агрегації тромбоцитів при додаванні індукторів виявили зростання їхньої функціональної активності у жінок з підвищеним ВАК порівняно як з чоловіками тієї самої групи, так і з жінками без патологічного ВАК. Привертає увагу той факт, що незважаючи на призначення всім пацієнтам антитромбоцитарного лікування пацієнтки з МАУ мали ознаки нечутливості до АСК (за даними агрегації з АК) та клопідогрелю (за даними агрегації з АДФ) [2], що своєю чергою могло бути додатковою причиною більш несприятливого перебігу ГКС. Крім того, є дані щодо ролі тромбоцитів у репарації та регенерації ендотелію, пошкодженого атеросклерозом [4, 5]. Підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів за наявності МАУ могла нівелювати їхню репаративну функцію ендотеліального шару і впливати на взаємозв'язок МАУ та пе-

ребігу ГКС, однак такий вплив ще належить проаналізувати.

Окремого обговорення заслугове зростання СА та ША спонтанної агрегації та агрегації, індукованої АК, АДФ, колагеном і адреналіном, у жінок з ранніми ознаками ураження нирок. Важливо відзначити, що досліджувані параметри відрізнялися не лише від таких у пацієнтів жіночої статі з нормальним ВАК, а й від показників у чоловіків з патологічним ВАК, у той час як міжгрупових суттєвих відмінностей у чоловіків не виявлено.

Клінічне значення проведеного дослідження полягає в тому, що встановлений факт взаємозв'язку підвищеної спонтанної та індукованої функціональної активності тромбоцитів з ускладненнями госпітального періоду в жінок з патологічним ВАК може допомогти у виявленні пацієнтів, зокрема жіночої статі, з підвищеним ризиком несприятливого перебігу ГКС шляхом оцінки тромбоцитарного гемостазу та МАУ. З огляду на легкість і точність оцінювання МАУ та важливість змін тромбоцитарного гемостазу, їхнє комбіноване оцінювання слід застосовувати при динамічному спостереженні хворих із ГКС. Такий аналіз може бути корисний

Влияние микроальбуминурии на функциональную активность тромбоцитов и течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST у женщин и мужчин Н.В. Нетяженко

В статье описано исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST и микроальбуминурией. Проведен сравнительный анализ полученных данных у мужчин и женщин, их влияние и взаимосвязь на результаты течения основного заболевания. Сделаны выводы о выявленных изменениях системы гемостаза у пациенток женского пола с патологическим альбумино-креатининовым соотношением, установлено гендерное различие тромбоцитарного гемостаза при наличии микроальбуминурии.

Ключевые слова: микроальбуминурия, женщины, инфаркт миокарда, агрегация.

Сведения об авторе

Нетяженко Нонна Васильевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 03049, г. Киев, пр. Воздухофлотский, 9; тел.: (044) 465-27-33. E-mail: netyazhenko@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Литвин А.А. Микроальбуминурия: клиническое значение // Врач. – 2011. – Т. 20. – С. 7–13.
- Нетяженко Н.В. Агрегация тромбоцитов у жінок з острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 2 (106). – С. 86–89.
- Нетяженко Н.В., Мальчевська Т.Й., Пленова О.М. та ін. Гендерні особливості перебігу та найближчих наслідків ГКС з елевацией сегмента ST за даними ретроспективного дослідження // Сучасні аспекти військової медицини. – 2015. – № 21. – С. 243–257.
- Топчий И.И. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции наших представлений об атерогенезе в кардионефрологии // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 1. – С. 9–16.
- Harrison P. et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function // Brit. J. Haematology. – 2011. – Т. 155, № 1. – С. 30–44.
- Hayward C.P., Cattaneo M. et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH // J. Thromb. Haemostasis. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 1183–1189.
- Hong Y.J. et al. Relationship Between Microalbuminuria and Vulnerable Plaque Components in Patients With Acute Coronary Syndrome and With Diabetes Mellitus-Virtual Histology-Intravascular Ultrasound // Circ. J. – 2011. – Т. 75, № 12. – С. 2893–2901.
- Inker L.A. et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO

для виявлення хворих з підвищеним ризиком госпітальних ускладнень ГКС. Таким чином, МАУ можна вважати додатковим чинником ризику несприятливого перебігу ГКС з елевацией сегмента ST у жінок.

ВИСНОВКИ

1. Наявність патологічного відношення альбумін/креатинін у пацієнтів жіночої статі асоційована з більшою частотою виникнення госпітальних ускладнень гострого коронарного синдрому з елевацией сегмента ST, зокрема рецидивів інфаркту міокарда, пароксизмів фібриляції передсердь, гострої лівшлуночкової недостатності II класу і вище.

2. Поеднання гострого коронарного синдрому з елевацией сегмента ST та мікроальбумінурії супроводжується збільшенням агрегаційного потенціалу тромбоцитів у жінок порівняно із чоловіками з мікроальбумінурією та жінками без мікроальбумінурії і характеризується вираженою активацией спонтанної агрегації та агрегації, індукованої арахідоною кислотою, аденозиндифосфатом, колагеном та адреналіном (P<0,05).

The impact of microalbuminuria in functional activity of platelets and course of acute coronary syndrome with ST-segment elevation in male and female patients N.V. Netyazhenko

The work is based on the study of vascular-platelet hemostasis in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation, and microalbuminuria. The comparative analysis of the data for men and women and their impact and relationship to the results of the underlying disease. Conclusions on detection of changes in the hemostatic system in female patients with abnormal albumin-creatinine ratio, established gender difference platelet hemostasis in the presence of microalbuminuria.

Key words: microalbuminuria, women, myocardial infarction, aggregation.

- Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD // Amer. J. Kidney Diseases. – 2014. – Т. 63, № 5. – С. 713–735.
- Levey A.S. et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Ann. Intern. Med. – 2003. – Т. 139, № 2. – С. 137–147.
- Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's hearts: The urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Proceedings of the workshop held in Brussels on 'Gender Differences on Cardio-vascular Disease' // Eur. Heart J. – 2011 [Epub ahead of print].
- Steg P.G. et al. Task Force on the management of ST-segment elevation

- acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Т. 33, № 20. – С. 2569–2619.
- Van der Velde M. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts // Kidney international. – 2011. – Т. 79, № 12. – С. 1341–1352.
- Washam J.B. et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. – 2015. – Т. 131, № 12. – С. 1123–1149.

Статья поступила в редакцию 06.11.2015