

УДК 616.12 – 008.331.1:616.12 – 005.4:616.151.5

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ЇЇ ПОЄДНАННЯ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

© А. І. Пастушина

В ході роботи були досліджені пацієнти з гіпертонічною хворобою 2 та 3 стадії і стабільними формами ішемічної хвороби серця та рівень функціональної активності тромбоцитів. В результаті роботи було виявлено збереженням достатньо високої функціональної активності тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарного лікування, що характерно для хворих на гіпертонічну хворобу як II, так і III стадії

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, гемостаз, спонтанна агрегація, індукована агрегація

***Aim of the work** is in assessment of spontaneous and induced aggregation in patients with hypertension and revelation of features of aggregative activity of platelets at combination of hypertension with ischemic heart disease.*

***Methods of research:** special laboratory studies: spontaneous aggregation of platelets with arachidonic acid, adenosine diphosphate, collagen and adrenalin.*

***Results of research:** in the result of the work was revealed the high level of spontaneous aggregation of platelets in both studied groups. It was established, that associated course of hypertension and IHD is attended by preservation of the sufficiently high functional activity of platelets despite the antiplatelet treatment that is typical for patients with hypertension of both II and III stages. Platelets of patients with hypertension of III stage with concomitant IHD even under conditions of aggressive antiplatelet treatment stay more reactive that is manifested in preservation of the high level of spontaneous aggregation and adrenalin-induced aggregation in subgroup of patients who do not receive β -adrenoblockers*

Keywords: hypertension, ischemic heart disease, hemostasis, spontaneous aggregation, induced aggregation

1. Вступ

У всьому світі гіпертонічна хвороба залишається однією із найактуальніших медичних проблем та є головним фактором ризику розвитку хвороб системи кровообігу [1, 2]. Розповсюдженість гіпертонічної хвороби складає близько 25 % дорослого населення світу, поширеність, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд. осіб, а 7,6 млн передчасних смертей (близько 13,5 % від загального числа), 54 % інсультів і 47 % подій, викликаних ішемічною хворобою серця, виникає внаслідок високого артеріального тиску [3].

В свою чергу ішемічна хвороба серця є одним з найбільш розповсюджених серед серцево-судинних захворювань і займає перше місце в поширеності серед країн, що розвиваються [4]. Тромбоцити мають встановлену роль в патогенезі атеросклерозу, пов'язаному з ішемічною хворобою серця [5]. Агезія, активація та агрегація тромбоцитів грають важливу роль в розвитку багатих тромбоцитами тромбів і ішемічних ускладнень при ішемічній хворобі серця [6].

2. Обґрунтування дослідження

Артеріальна гіпертензія, крім того, що є одним з основних факторів ризику розвитку атеросклерозу коронарних артерій, характеризується підвищеною тромбоцитарною тенденцією (тромботичний парадокс гіпертензії або «Бірінгем парадокс») з ознаками активації тромбоцитів, гіперкоагуляції і ендотеліальної дисфункції [7].

Агрегація тромбоцитів і тромбоз грають центральну роль в патогенезі атеросклерозу, з того часу як тромбоцитарні агрегати та тромботичні маси було виявлено в коронарних артеріях на ділянках розриву бляшки [8]. Тромбоцити після їх активації, далі стимулюють утворення тромбу і залучають додаткові тромбоцити, вивільнивши тромбоксан А₂, аденозин дифосфат і цитокіни, які виробляють і сприяють поверхневе утворення тромбіну і вивільнення судинозвужувальних речовин [9].

Все вищезазначене свідчить про важливість функції тромбоцитів при ішемічній хворобі серця і гіпертонії. Слід зауважити, що дослідження тромбоцитарного гемостазу, які проводились раніше, не ставили собі за мету порівняти спонтанну та стимульовану агрегацію тромбоцитів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та при її поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

3. Мета дослідження

Оцінити спонтанну та індуковану агрегацію тромбоцитів з використанням арахідонової кислоти, аденозиндифосфату, колагену та адреналіну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та виявити особливості агрегаційної активності тромбоцитів при поєднанні гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця.

4. Матеріали та методи

Дослідження проводилось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного

медичного університету імені О. О. Богомольця, що розташована на базі Київської клінічної лікарні № 2 на залізничному транспорті ПАТ «Укрзалізниця». У ході дослідження нами було обстежено 127 осіб: 14 практично здорових (1 група, контроль), 61 хворих на ГХ II стадії з супутньою ІХС (2 група), 52 хворих на ГХ III стадії з супутньою ІХС (3 група). Серед обстежених хворих чоловіків було 59, жінок – 68. Групи хворих були співставні по віку, тобто за віком серед досліджуваних груп не було виявлено достовірної різниці. Обстеження проводили у першу добу після госпіталізації хворого. Для верифікації гіпертонічної хвороби та визначення стадії застосовували загальноклінічні методи обстеження: аналіз скарг, анамнестичне та фізикальне обстеження, ЕКГ, ехокардіографію (товщина ЗСЛШ та МШП). Для встановлення діагнозу ІХС проводили анамнестичне та фізикальне обстеження, а також тредміл-тест.

Критерії виключення були: рівень тромбоцитів <150 та $>450 \cdot 10^9/\text{л}$, цукровий діабет 1 типу, ознаки тяжкої серцевої недостатності ІІБ-III стадії за класифікацією М. Д. Стражеска – В. Х. Василенка, фракція викиду лівого шлуночка $<45\%$, природжені та набуті вади серця, легенева гіпертензія, кардіоміопатії, міокардит, перикардит, перенесений ішемічний та геморагічний інсульт, тяжкі хронічні захворювання нирок із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м², тяжкі захворювання печінки з порушенням функції.

Пацієнтам проводилось антитромбоцитарне лікування, а саме – ацетилсаліцилова кислота (52 % у 2-ій групі та 45 % у 3-ій групі хворих), клопідогрель (15 % в 2-ій групі та 17 % у 3-ій групі пацієнтів) у вигляді монотерапії або у вигляді комбінованого лікування (7 % в 2-ій групі та 8 % в 3-ій групі хворих).

Забір крові здійснювали з ліктьової вени з дотриманням усіх вимог, що висувають для коагулологічних досліджень, тобто проводили полістироловим шприцом у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містили 1 об'єм стабілізатора (3,8 % розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові.

Всім хворим визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів (лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів), заснованих на кондуктометричному методі. Агрегацію тромбоцитів оцінювали за допомогою аналізатору агрегації АЛАТ-2 (НПФ БІОЛА, Росія). Багату на тромбоцити плазму (БгТП) отримували шляхом центрифугування цільної із цитратом натрію крові при швидкості 1000 об./хв. протягом 10 хв. Для отримання бідної тромбоцитами (БдТП) плазми центрифугували решту крові при швидкості 3000 об./хв. (1500 g) протягом 20 хв, згідно стандартизованої методики дослідження функції тромбоцитів [10].

При визначенні параметрів агрегації тромбоцитів методом лазерної агрегатометрії після калібрування пристрій автоматично вираховував відсотки світлопропускання. Ступінь агрегації визначався як

максимальний приріст після додавання індуктору (вимір у %).

В якості індукторів агрегації використовували арахідонову кислоту (АК) в дозі 1,0 ммоль, аденозиндифосфат (АДФ) в дозі 2,5 мкмоль, колаген-1,25 мг/мл, адреналін-5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents «Helena Laboratories», США) [10–13].

Статистична обробка даних виконана з використанням методів варіаційної статистики, кореляційного аналізу, реалізованих в програмі Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достовірність відмінностей середніх значень показників оцінювали за критерієм Манна-Уїтні та Ст'юдента, був проведений кореляційний аналіз за Спірманом. Достовірними вважалися відмінності при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

При порівнянні функціональної активності тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу II та III стадії із супутньою ІХС звертає на себе увагу достатньо високий рівень спонтанної агрегації тромбоцитів в обох досліджуваних групах. При чому, в групі хворих із гіпертонічною хворобою II стадії із супутньою ішемічною хворобою серця цей рівень перевищував показники контрольної групи в 3,64 рази, проте статистичної значущості ця різниця не набувала ($p=0,502$), а у хворих із гіпертонічною хворобою III стадії із супутньою ішемічною хворобою серця різниця із контролем складала 7,74 рази, що було достовірно ($p=0,029$). При цьому спостерігалась різниця в спонтанній агрегації тромбоцитів між досліджуваними групами ($p=0,009$) (табл. 1).

При порівнянні спонтанної агрегації тромбоцитів слід враховувати, що всі хворі обох досліджуваних груп мали супутню ішемічну хворобу серця, з приводу якої проводилось антитромбоцитарне лікування. З метою антитромбоцитарного лікування застосовувалась ацетилсаліцилова кислота в середній дозі 75–100 мг на добу та в деяких випадках клопідогрель у середньодобовій дозі 75 мг на добу. При чому кількість хворих, які отримували ацетилсаліцилову кислоту та клопідогрель, була порівнюваною в обох групах, тому ми можемо оцінювати функціональну активність тромбоцитів без поправки на антитромбоцитарне лікування.

Оскільки більшість хворих, як 2-ої так і 3-ої групи отримували ацетилсаліцилову кислоту (52 % у 2-ій групі та 45 % у 3-ій групі), то особливу увагу слід звернути на агрегацію тромбоцитів, стимульовану арахідоною кислотою, враховуючи, що саме цей патогенетичний шлях пригнічує ацетилсаліцилова кислота. Слід зазначити, що як у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, так і в групі хворих на гіпертонічну хворобу III стадії з супутньою ішемічною хворобою серця, застосування ацетилсаліцилової кислоти супроводжувалось статистично значущим зниженням рівня АК-індукованої агрегації тромбоцитів. В 2 групі хворих – в 3,48 рази по відношенню до контролю ($p < 0,001$), в 3 групі – в 1,73 рази по відношенню до

контролю ($p=0,002$), що свідчить про ефективність аспіринотерапії в обох групах.

Оскільки певна частина хворих (15 % в 2 групі та 17 % в 3 групі) в якості антитромбоцитарної терапії отримували клопідогрель, ми також звертали увагу на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, оскільки клопідогрель необоротно блокує саме АДФ-рецептори тромбоцитів. Виявилось, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з ішемічною хворобою серця, АДФ-індукована агрегація тромбоцитів була статистично-значимо нижчою за групу контролю, а саме на 38,8 % ($p=0,004$), проте у групі хворих на гіпертонічну хворобу III стадії з супутньою ішемічною хворобою серця, незважаючи на те, що ця агрегація виявилась нижчою за групу контролю на 26,3 %, вказана різниця статистичної значущості не набувала ($p=0,076$).

Аналізуючи колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, слід зазначити, що незважаючи на антитромбоцитарне лікування, яке проводилось в однаковому відсотку хворих в обох групах, нами не було виявлено статистично значущих змін, як в порівнянні з групою контролю, так і при порівнянні досліджуваних груп. У групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії вона навіть виявилась на 20,6 % більшою за групу контролю ($p=0,632$), а у групі хворих на гіпертонічну хворобу III стадії – на 29,8 % ($p=0,730$). Це означає, що тромбоцити хворих, навіть за умов отримання ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю, залишаються достатньо функціонально активними щодо впливу колагену. Отже, оскільки колаген є одним з основних структурних одиниць субендотеліального прошарку, можна припустити, що у цих хворих навіть незначне пошкодження ендотелію може призводити до суттєвої активації тромбоцитів, яка не пригнічується прийомом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю.

Слід зазначити, що тенденція змін адреналін-індукованої агрегації у досліджуваних групах хворих була різною. Так, у другій групі хворих вона виявилась навіть дещо нижчою за групу контролю (на 4,5 %), проте різниця була недостовірною ($p=0,650$). У третій групі хворих вона була в 1,64 рази вищою (на 64 %) за групу контролю, що було статистично значущим ($p=0,149$). Міжгрупова різниця у двох обстежуваних групах склала 72 % ($p=0,003$). Враховуючи ізольоване підвищення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів виключно у хворих із гіпертонічною хворобою III стадії, у цій групі нами було проаналізовано дані пацієнтів, які отримували антиангінальне і антигіпертензивне лікування β -адреноблокаторами та з різних причин його не отримували. Було показано, що у підгрупі хворих, які отримували β -адреноблокатори, показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, яка потенційно може пригнічуватись цими препаратами, практично не відрізнялась від групи контролю. У підгрупі пацієнтів, які з різних причин їх не отримували, агрегація, стимульована адреналіном, перевищувала групу контролю майже в 1,8 рази, що давало

загальне збільшення її ступеня у 3 групі хворих у 1,64 рази. Таким чином, можна зробити висновок, що призначення β -адреноблокаторів пацієнтам із гіпертонічною хворобою та супутньою ІХС, окрім антигіпертензивного та антиангінального ефекту, має також вплив на функціональну активність тромбоцитів, зокрема, адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів. Тобто, має додатковий вплив, який може виявитись досить корисним у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Таблиця 1

Показники плазмового гемостазу у пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показник	1 група контроль (n=14)	2 група (n=61)	3 група (n=52)	p 2-3
Ступінь спонтанної агрегації, %	0,84±0,09	3,06±0,84	6,5±2,28 *	<0,01
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	34,69±2,06	21,24±2,59**	25,58±4,23	0,775
Ступінь АК індукованої агрегації, %	28,47±1,79	8,19±1,71***	16,48±2,95**	<0,05
Ступінь колаген-індукованої агрегації, %	20,99±1,73	25,31±2,66	27,25±4,18	0,740
Ступінь адреналін-індукованої агрегації, %	18,67±3,82	17,83±2,38	30,68±3,13	<0,01

Примітка: різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (за критерієм Манна-Уїтні)

6. Обговорення результатів дослідження

Слід врахувати, що пацієнти обох досліджуваних груп отримували антитромбоцитарне лікування із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю у вигляді монотерапії або 8 % хворих у вигляді подвійної терапії (це в основному стосувалось хворих після проведення первинних коронарних втручань (в 3 групі), чим можна пояснити зниження показників АК та АДФ-індукованої агрегації відносно контрольних значень. Таким чином, виникла певна різноспрямованість змін активності тромбоцитів, залежно від застосованих індукторів агрегації. У цих умовах для більш точної характеристики функціонального стану тромбоцитів, нами було вирішено обрахувати індекси тромбофілії по кожному з показників агрегації тромбоцитів із подальшим розрахунком сумарного індексу функціональної активності тромбоцитів (СІФАТ) [14] (рис. 1). Було виявлено, що у групі хворих на гіпертонічну хворобу II стадії СІФАТ складає 134 %, що є вищим за контрольні значення, але не набуває статистичної значущості.

В групі хворих на гіпертонічну хворобу III стадії, незважаючи на те, що вони отримували антитромбоцитарне лікування, а в ряді випадків подвійну антитромбоцитарну терапію, сумарний індекс активності тромбоцитів склав 240 %.

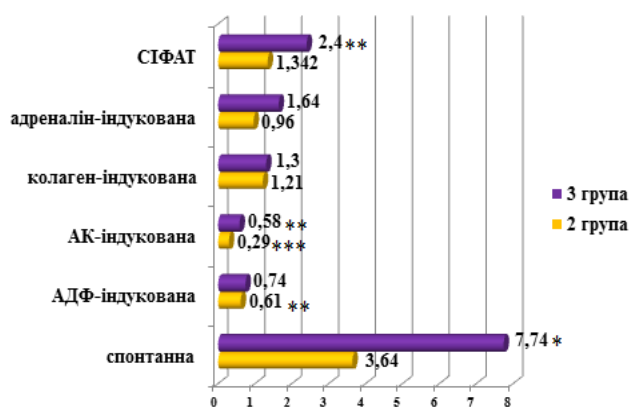


Рис. 1. Індекс тромбофілії показників тромбоцитарного гемостазу в досліджуваних групах: різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ (за критерієм Манна-Уїтні)

Отже, оцінка стану тромбоцитарної ланки гемостазу лише за допомогою АДФ та АК-індукованої агрегації, що було б логічним, виходячи із особливостей лікування хворих, не відображає дійсної функціональної активності тромбоцитів. З іншими індукторами вона виявилась досить високою, а особливо небезпечним є те, що залишається значно підвищеною спонтанна агрегація. Особливо вказані зміни стосуються групи хворих на гіпертонічну хворобу III стадії у поєднанні з ІХС, в якій спонтанна агрегація тромбоцитів значно переважає як по відношенню до групи контролю, так і до групи порівняння, що погіршується значною залишковою активністю тромбоцитів у відповідь на адреналін.

7. Висновки

1. Поєднаний перебіг гіпертонічної хвороби та ІХС супроводжується збереженням достатньо високої функціональної активності тромбоцитів, незважаючи на проведення антитромбоцитарного лікування, що характерно для хворих на гіпертонічну хворобу як II, так і III стадії.

2. Тромбоцити хворих на гіпертонічну хворобу III стадії із супутньою ІХС, навіть за умов більш агресивного антитромбоцитарного лікування, залишаються більш реактивними, що проявляється у збереженні високого рівня спонтанної агрегації та адреналін-індукованої агрегації у підгрупі хворих, які не отримують β -адреноблокатори.

3. Враховуючи неоднозначність змін активності тромбоцитів у відповідь на різні індуктори в умовах проведення антитромбоцитарного лікування, для оцінки функціонального стану тромбоцитарної ланки гемостазу доцільно застосовувати обов'язкове визначення спонтанної агрегації тромбоцитів та

інтегральний показник – сумарний індекс функціональної активності тромбоцитів, які найбільш повно характеризують особливості їх змін у вказаній категорії хворих.

Література

- Голяченко, О. М. Демографічні процеси в Україні в роки незалежності [Текст] / О. М. Голяченко, А. О. Голяченко // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 4. – С. 38–41.
- Горбась, І. М. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень [Текст] / І. М. Горбась, І. П. Смирнова, О. О. Кваша, А. П. Дорогої // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 6 (14). – С. 51–82.
- Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік [Текст] / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». – Київ, 2013. – 190 с.
- Reddy, B. Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease [Text] / B. Reddy, R. Pranavchand // Journal of Postgraduate Medicine. – 2013. – Vol. 59, Issue 1. – P. 30. doi: 10.4103/0022-3859.109492
- Postula, M. Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications – focus on ticagrelor [Text] / M. Postula // Vascular health and risk management. – 2010. – P. 419. doi: 10.2147/vhrm.s7054
- John, J. Current oral anti-platelets: focus update on prasugrel [Text] / J. John, S. K. G. Koshy // Journal of the American Board of Family Medicine. – 2012. – Vol. 25, Issue 3. – P. 343–349. doi: 10.3122/jabfm.2012.03.100270
- Lip, G. Y. Hypertension and the prothrombotic state [Text] / G. Y. Lip // Journal of Human Hypertension. – 2000. – Vol. 14, Issue 10/11. – P. 687–690. doi: 10.1038/sj.jhh.1001051
- Faxon, D. P. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology [Text] / D. P. Faxon // Circulation. – 2004. – Vol. 109, Issue 21. – P. 2617–2625. doi: 10.1161/01.cir.0000128520.37674.ef
- Flier, J. S. Platelet-Endothelium interactions [Text] / J. S. Flier, L. H. Underhill, J. A. Ware, D. D. Heistad // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 328, Issue 9. – P. 628–635. doi: 10.1056/nejm199303043280907
- Harrison, P. Guidelines for the Laboratory Investigation of Heritable Disorders of Platelet Function [Text] / P. Harrison, I. Mackie, A. Mumford, C. Briggs, R. Liesner, M. Winter, S. Machin // British Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 155, Issue 1. – P. 30–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x
- Литвинов, Р. И. Современные ингибиторы функции тромбоцитов [Текст] / Р. И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 2. – С. 125–134.
- Bonduel, M. Platelet aggregation and adenosine triphosphate release values in children and adults [Text] / M. Bonduel, J. P. Frontroth, M. Hepner, G. Sciuccati, A. Feliu-Torres // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2007. – Vol. 5, Issue 8. – P. 1782–1783. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02621.x
- Cattaneo, M. 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 [Text] / M. Cattaneo, C. P. Hayward, K. A. Moffat, M. T. Pugliano, Y. Liu, A. D. Michelson // Jour-

nal of Thrombosis and Haemostasis. – 2009. – Vol. 7, Issue 6. – P. 1027–1029. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03458.x

14. Грицюк, О. Й. Практична гемостазіологія [Текст] / О. Й. Грицюк, К. М. Амосова, І. О. Грицюк. – К.: Здоров'я. – 1994. – С. 122–125.

References

1. Holyachenko, O. M., Holyachenko, A. O. (2011). Demographic processes in Ukraine since independence. *Visnyk naukovikch doslidzhen*, 4, 38–41.
2. Gorbas, I. M., Smirnova, I. P., Kvasha, A. A., Dorogoy, A. P. (2010). Evaluating the effectiveness of the «Program of prevention and treatment of hypertension in Ukraine», according to epidemiological studies. *Arterial hypertension*, 6 (14), 51–82.
3. Medical and demographic situation and basic indicators of health care in the regional aspect: 2012 (2013). Kyiv, 190.
4. Reddy, B., Pranavchand, R. (2013). Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease. *Journal of Postgraduate Medicine*, 59 (1), 30. doi: 10.4103/0022-3859.109492
5. Postula, M. (2010). Novel antiplatelet agents in the prevention of cardiovascular complications – focus on ticagrelor. *Vascular Health and Risk Management*, 419. doi: 10.2147/vhrm.s7054
6. John, J., Koshy, S. K. G. (2012). Current Oral Antiplatelets: Focus Update on Prasugrel. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 25 (3), 343–349. doi: 10.3122/jabfm.2012.03.100270
7. Lip, G. Y. H. (2000). Hypertension and the prothrombotic state. *Journal of Human Hypertension*, 14 (10/11), 687–690. doi: 10.1038/sj.jhh.1001051
8. Faxon, D. P. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*, 109 (21), 2617–2625. doi: 10.1161/01.cir.0000128520.37674.ef
9. Flier, J. S., Underhill, L. H., Ware, J. A., Heistad, D. D. (1993). Platelet-Endothelium Interactions. *New England Journal of Medicine*, 328 (9), 628–635. doi: 10.1056/nejm199303043280907
10. Harrison, P., Mackie, I., Mumford, A., Briggs, C., Liesner, R., Winter, M., Machin, S. (2011). Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *British Journal of Haematology*, 155 (1), 30–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x
11. Litvinov, R. I. (2004). Modern inhibitors of platelet function. *Kazan Medical Journal*, 85 (2), 125–134.
12. Bonduel, M., Frontroth, J. P., Hepner, M., Sciuccati, G., Feliú-Torres, A. (2007). Platelet aggregation and adenosine triphosphate release values in children and adults. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5 (8), 1782–1783. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02621.x
13. Cattaneo, M., Hayward, C. P. M., Moffat, K. A., Pugliano, M. T., Liu, Y., Michelson, A. D. (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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7 (6), 1029–1029. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03458.x
14. Gritsyuk, O. Y., Amosova, K. M., Gritsyuk, I. O. (1994). *Practichna gemostaziologiya*. Kyiv: Zdorov'ya, 122–125.

*Рекомендовано до публікації член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор Нетяженко В. З.
Дата надходження рукопису 10.06.2016*

Пастушина Анна Ігорівна, аспірант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: kirpach_anna@mail.ru