

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.127-005.8-031.85-055.2:612.11.7

# ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ ЖІНОЧОЇ СТАТІ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST, СТРАТИФІКОВАНИМИ ЗА ШКАЛАМИ TIMI ТА GRACE



Нетяженко Нонна Василівна,  
e-mail: netyazhenko@bigmir.net

Нетяженко Н.В.

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

**Резюме.** Серед пацієнтів жіночої статі з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST, розподіленими на групи низького, помірного і високого ризику за шкалами TIMI і GRACE, вивчалась агрегаційна здатність тромбоцитів у спонтанному і індукованому стані. Ступінь спонтанної агрегації зростала з ризиком шкал TIMI і GRACE на 9,4% і 9,51% у групі помірного ризику і на 21,7% і 20,6% у групі високого ризику, відповідно (всі  $p < 0,05$ ). Серед жінок з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST додатковим чинником несприятливих серцево-судинних подій є підвищення спонтанна і індукована функціональна активність тромбоцитів. Було виявлено достовірне збільшення агрегаційної здатності при додаванні арахідонової кислоти (АК) і аденозиндифосфату (АДФ). Крім того, використання в якості індуктора АДФ дозволило виявити нечутливість до дії клопідогрелю в групах високого ризику серед жінок з ГКСбST. Наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ступенем GRACE і АК- ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) і АДФ індукованої агрегацією ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) і середньої інтенсивності між адреналін-індукованої агрегацією ( $r = 0,48$ ) і між шкалою TIMI і АДФ-індукованої агрегацією ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), свідчили про закономірності та взаємозв'язки виявленої нами підвищеної функціональної активності тромбоцитів із зростанням ризику несприятливих серцево-судинних подій за прогностичними моделям TIMI і GRACE.

**Ключові слова:** тромбоцити, жінки, агрегація, інфаркт міокарда.

**Вступ.** Вибір стратегії лікування (екстрене/раннє/віддалене інтервенційне втручання або консервативна медикаментозна терапія) пацієнтів з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКСбST) залежить від результатів стратифікації за чинниками ризику. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) та Американської асоціації серця/Американської колегії кардіологів з високим рівнем доказової медицини доведена доцільність використання моделей по оцінці ступеню ризику розвитку внутрішньолікарняної летальності та смертності і основних несприятливих подій впродовж 1 року (шкала TIMI) і внутрішньолікарняної летальності, смертності і розвитку нефатального рецидиву

інфаркта міокарда (ІМ), а також смерті і розвитку ІМ впродовж 6 місяців (в тому числі після виписки із лікарні) (шкала GRACE) [4,6,8]. Доведено, що у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень, визначеним за допомогою прогностичних шкал, найбільш ефективні є методи реперфузійної терапії за допомогою перкутанного коронарного втручання (ПКВ), а у пацієнтів із низьким ризиком – консервативна терапія. Незважаючи на легкість та простоту використання GRACE та TIMI вони мають достатню для клінічного застосування прогностичну цінність (значення площі під ROC-кривою). В той же час, шкала TIMI має ряд недоліків, зокрема обмежену віку пацієнтів, в зв'язку з чим використання GRACE за

різними даними має більшу прогностичну точність та цінність [10].

Відомо, що жодна із наявних предикторних систем не враховує основний патогенетичний чинник розвитку ГКС- функціональну активність тромбоцитів, що може мати суттєве значення для перебігу постінфарктного періоду. Незважаючи на те, що настановами по лікуванню ГКСбСТ зазначено про відсутність переваг виконання рутинної оцінки функції тромбоцитів в клінічній практиці [8], рекомендації Американської асоціації серця по виконанню ПКВ [9] стверджують, що вивчення тромбоцитарної активності може бути розглянуто у пацієнтів високого ризику несприятливого прогнозу захворювання. Крім того, слід підкреслити, що у великих клінічних дослідженнях агрегаційна активність тромбоцитів вивчалась переважно серед пацієнтів з імплантованими стентами в коронарні судини, і практично не виконувалась у хворих без ПКВ.

Вибір антитромбоцитарної терапії та визначення функціональної активності тромбоцитів особливо актуальними є серед жінок із ГКСбСТ, яким слід надавати перевагу у консервативній стратегії лікування, і лише у випадку високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій- інтервенційному втручанню [4].

**Мета дослідження** визначити та порівняти функціональну активність тромбоцитів у жінок із ГКС без елевачії сегмента ST, стратифікованими за шкалами TIMI та GRACE.

**Матеріали та методи.** У дослідження було включено 65 пацієнтів із ГКСбСТ жіночої статі віком від 58 до 68 років (в середньому  $62,4 \pm 2,3$ ), які були розподілені на групи низького, помірного та високого ризику розвитку основних несприятливих подій за шкалами TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) та GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [4,8]. Діагноз ГКСбСТ встановлювався відповідно до існуючих рекомендацій ЄТК [8]. За шкалою TIMI враховувались 7 основних чинників ризику: вік старше 65 років, наявність як мінімум 3 чинників ризику (гіперхолестеринемія, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця (ІХС), цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ)), виявлений раніше 50% і більше стеноз коронарної артерії, відхилення сегмента ST, два напади стенокардії і більше за 24 години напередодні, вживання ацетилсаліцилової кислоти (АСК) впродовж останніх 7 діб, підвищений рівень кардіальних біомаркерів. Сформовані наступні групи: група I (n=20) з низьким ризиком (0-1 бали), група II (n=21) з помірним ризиком (2-3 бали), група III (n=24) з високим ризиком (>4 балів) летальності від усіх причин, нового або повторного ІМ, тяжкої повторної ішемії, яка би потребувала ургентної реваскуляризації. За шкалою GRACE були використані 8 критеріїв: вік, клас гострої серцевої недостатності за Т. Killip, підвищений рівень систолічного артеріального тиску (АТ), зміни сегмента ST на ЕКГ, зупинка серця, збільшення концентрації креатиніну сироватки крові, позитивні кардіальні біомаркери, підвищена ЧСС. Створені наступні групи: група I (n=15) низького <1%, група II (n=24) помірного від 1 до 3% та група III (n=26) високого >3% ризиків внутрішньолікарняної летальності, смертності і розвитку ІМ, а також смерті та розвитку ІМ впродовж 6 місяців. Пацієнти знахо-

дилися на лікуванні у відділенні кардіології Державного закладу “Дорожня клінічна лікарня №2 станції Київ ДТГО “Південно-Західна залізниця”” м. Києва та у інфарктному відділенні Олександрівської клінічної лікарні м.Києва. Критеріями виключення були рівень тромбоцитів <150 та >450 · 10<sup>9</sup>/л, виконання ПКВ за 24 години до включення у дослідження, крові, ознаки тяжкої серцевої недостатності 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, цукровий діабет типу 1 та 2, тяжкі хронічні захворювання нирок (із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та печінки із порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців. Критеріями виключення був також попередній тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів упродовж останніх 6 місяців.

Відповідно до мети дослідження, в усіх хворих визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатору Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованих на кондуктометричному методі. На лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів “Aggregation analyser” НПФ БІО-ЛА (Росія) з комп’ютерною обробкою програми AGGR за кривими відсотку світопропускання (турбодиметричним методом (ТДМ)) і середнього умовного розміру агрегатів (методом флукутації світлопропускання ФСПм) реєстрували тромбоцитарну активність. Дослідження функціональної активності тромбоцитів виконували в багатій на тромбоцити плазмі (БгТП). Бідну на тромбоцити плазму (БдТП) додавали для корекції кількості тромбоцитів до 250-450 · 10<sup>9</sup>/л в разі перевищення їх кількості в БгТП. Для оцінки показників індукованої агрегації використовувались робочі розчини арахідонової кислоти (АК) в дозі 1,0 ммоль, аденозиндифосфату (АДФ) – 2,5 мкмоль, колагену – 1,25 мг/мл, адреналіну – 5 мкмоль (Helena platelet aggregation reagents “Helena Laboratories”, США), відповідно до рекомендацій [7].

Всім хворим була призначена антикоагулянтна терапія (нефракціонованим гепарином або низькомолекулярним гепарином) з відповідним контролем (100% хворих), АСК в навантажувальній дозі 150-325 мг, в подальшому в дозі 75-100 мг (100% хворих), клопідогрел в навантажувальній дозі 300 мг і в подальшому в дозі 75 мг (100% хворих), в-адреноблокатори (85,2% хворих), статини (100% хворих), нітрати (100% хворих) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (92,6% хворих). Лікування ускладнень здійснювали відповідно до рекомендацій ЄТК [8].

Для оцінки достовірності різниці між середніми величинами застосовували непараметричні критерії з використанням пакету IBM SPSS Statistics v22: для пов’язаних сукупностей-критерій Вілкоксона, для незалежних-Манна-Уїтні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. Для оцінки ступеня взаємозв’язку між парами незалежних

ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона (r).

**Результати.** Клінічна характеристика пацієнтів наведена в **табл. 1**. Пацієнти всіх груп, розподілені за шкалами TIMI та GRACE, були співставними віком, індексом маси тіла (ІМТ) та основними чинниками ризику серцево-судинних подій. Більша частина пацієнтів (66,2%) страждала на артеріальну гіпертензію (АГ), в 10,8% випадків розвитку ГКС передували ІМ і в 23,1%- стабільна стенокардія, ПКВ було виконано у 12,3%.

В **табл. 2** представлені результати порівняльного аналізу показників спонтанної (СпА) та індукованої агрегації тромбоцитів у жінок із ГКБСТ. Встановлено, що групи

низького ризику за шкалами TIMI та GRACE не мали достовірних відмінностей ступеню агрегації при застосуванні двох методик (ТДм і ФСПм). При аналізі показників СпА виявлено, що найбільш високі показники функціональної активності агрегації були виявлені в групі високого ризику за двома прогностичними моделями оцінки. Варто підкреслити, що хоча ступінь агрегації тромбоцитів і був вищим в групі III за шкалою GRACE, достовірних відмінностей при цьому між двома шкалами встановлено не було (p>0,05). Ступінь СпА, визначеної ТДм, зростав із ризиком за шкалами TIMI та GRACE на 9,4% та 9,51% в групі II, відповідно (p<0,05), та 21,7% та 20,6% в групі III, відповідно (p<0,05), порівняно із групою I. ФСПм дозво-

Таблиця 1.

**Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів жіночої статі із ГКС без елевації сегмента ST, стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI**

Показники	Шкала ризику	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
		TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
Вік (років) (M±m)		63,4±2,1	66,1±3,3	62,8±2,4	65,3±4,1	64,2±3,9	63,8±2,8
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) (M±m)		26,2±0,9	27,1±1,1	27,4±1,4	28,0±0,5	26,9±1,0	27,7±1,9
АГ (n, %)		14(70,0)	11 (73,3)	14 (66,7)	15 (62,5)	17(70,8)	19 (73,1)
Куріння (n, %)		2 (10,0)	1 (6,7)	2 (9,5)	3 (12,5)	2 (8,3)	2 (7,2)
Гіперліпідемія (n, %)		4 (20,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	5 (20,8)	4 (16,7)	6 (23,1)
ЦД типу 2 (n, %)		2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	4 (16,7)	4 (15,4)
ПКС в анамнезі (n, %)		2 (10,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	3 (11,5)
ТІА в анамнезі (n, %)		1 (5,0)	0	1 (4,8)	1 (4,2)	0	2 (7,7)
ХСН в анамнезі (n, %)		3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	4 (16,7)	4 (16,7)	4 (15,4)
Стенокардія II-IVФК (n, %)		5 (25,0)	4 (26,7)	4 (19,0)	4 (16,7)	6 (25,0)	7 (26,9)
ПКВ в анамнезі (n, %)		3 (15,0)	2 (13,3)	3 (14,3)	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (11,5)

**Скорочення:** ІМТ-індекс маси тіла, АГ-артеріальна гіпертензія, ПКС-постінфарктний кардіосклероз, ТІА-транзиторна ішемічна атака, ЦД-цукровий діабет, ПКВ-перкутанне коронарне втручання

**Примітка:** статистично значущої різниці між порівнювальними групами і шкалами GRACE та TIMI виявлено не було (p>0,05).

Таблиця 2.

**Порівняльна оцінка параметрів тромбоцитарного гемостазу у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, які були стратифіковані за шкалами GRACE та TIMI**

Показники	Шкали ризику	Група I Низький ризик		Група II Помірний ризик		Група III Високий ризик	
		TIMI (n=20)	GRACE (n=15)	TIMI (n=21)	GRACE (n=24)	TIMI (n=24)	GRACE (n=26)
Спонтанна агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,41±0,05	3,68±0,05	3,73±0,05#	4,03±0,05#	4,15±0,05###■	4,44±0,05###■
	ФСПм (ВО)	1,91±0,05	2,02±0,05	2,13±0,05#	2,25±0,05#	2,32±0,05###■	2,5±0,05###■
АК-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,89±0,05	4,22±0,05	4,32±0,05#	4,66±0,05#	4,8±0,05###■	5,15±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,23±0,05	2,41±0,05	2,48±0,05#	2,68±0,05#	2,71±0,05###■	2,92±0,05###■
АДФ-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	3,68±0,05	3,99±0,05	4,08±0,05#	4,4±0,05#	4,55±0,05###■	4,88±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,06±0,05	2,18±0,05	2,29±0,05#	2,38±0,05#	2,67±0,05###■■■	2,96±0,05###■■■
Колаген-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	4,1±0,05	4,44±0,05	4,55±0,05#	4,91±0,05#	5,01±0,05###■	5,44±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,33±0,05	2,52±0,05	2,6±0,05#	2,8±0,05#	2,9±0,05###■	3,2±0,05###■■○
Адреналін-індукована агрегація Ст (M±m)	ТДм (%)	5,05±0,05	5,45±0,05	5,6±0,05#	6,01±0,05#	6,22±0,05###■	6,6±0,05###■
	ФСПм (ВО)	2,75±0,05	2,89±0,05	3,01±0,05#	3,18±0,05#	3,33±0,05###■	3,7±0,05###■■○
Кількість тромбоцитів (M±m)		255,4±1,4	263,3±3,1	260,1±1,3	252,2±2,4	266,2±3,1	272,4±2,2

**Скорочення:** Ст-ступінь, ВО- відносні одиниці, ТДм-турбідиметричний метод, ФСПм-метод флукуації світлопропускання, АК-арахідонова кислота, АДФ-аденозиндифосфат

**Примітка:** різниця статистично значуща # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 в порівнянні з групою I, ■ p<0,05 в порівнянні з групою II, ○ p<0,05 в порівнянні із жінками, розподіленими за шкалою TIMI.

лив виявити різницю в групі II у 12,1% та 11,3% та групі III – на 22,1 та 23,7%, відповідно за прогностичними моделями TIMI та GRACE, в порівнянні із групою I ( $p < 0,001$ ).

При аналізі безпосередніх результатів індукованої агрегації тромбоцитів, найбільшу зацікавленість представляє зміни її ступеню при додаванні АК та АДФ –індукторів для визначення нечутливості до дії АСК та клопідогрелю. Було встановлено, що, як і у випадку із СпА, відмічався приріст агрегаційної здатності тромбоцитів із зростанням ризику основних несприятливих подій за обома шкалами в групах II та III порівняно із групою I ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ , відповідно). В той же час, збільшення ступеню агрегації  $> 20\%$  (критерій відсутності клінічної дії АСК) від рівня СпА у всіх трьох групах не відмічалось [1].

Аналіз результатів при додаванні в якості індуктора АДФ виявив подібну до СпА та АК-індукованої агрегації залежність росту ступеню агрегації тромбоцитів із ризиком смертності за шкалами TIMI та GRACE ( $p < 0,05$ ). Важливо відмітити, що в групі високого ризику за двома прогностичними моделями при аналізі результатів, виявлених ФСПМ, встановлене зростання  $> 10\%$  від СпА ступеню агрегації тромбоцитів. Отримані результати за критеріями оцінки клінічної відповіді на антитромбоцитарні препарати [ ] свідчать на користь нечутливості до дії клопідогрелю в групах високого ризику серед жінок із ГКС.

Порівняльний аналіз результатів колаген- та адреналін-індукованої агрегації виявив підвищення функціональної активності тромбоцитів в групах II та III, порівняно із групою I ( $p < 0,05$  і  $p < 0,001$ ). Важливою знахідкою даної частини роботи було встановлення достовірної різниці ступеню агрегації тромбоцитів між шкалами TIMI та GRACE в групах високого ризику на 10,0% і 11,1% при застосуванні ФСПМ і додаванні колагену і адреналіну, відповідно ( $p < 0,05$ ).

В табл.3 представлені дані кореляційного аналізу між ступенем СпА та індукованої агрегації між рівнями GRACE та TIMI.

Підраховані кореляційні коефіцієнти засвідчили наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ступенем GRACE та АК- ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) та АДФ-індукованими агрегаціями ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) та середньої інтенсивності між адреналін-індукованою агрегацією ( $r = 0,48$ ). Між шкалою TIMI і АДФ-індукованою агрегацією був встановлений зв'язок середньої інтенсивності ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

**Обговорення.** В даному дослідженні вперше представлено, що серед жінок із ГКСбСТ додатковим чинником несприятливих серцево-судинних подій є підвищена спонтанна та індукована функціональна активність тромбоцитів. Встановлено, що ступінь агрегації тромбоцитів зростає із ризиком фатальних та нефатальних ішемічних подій як за шкалою TIMI, так і за шкалою GRACE. Важливо

відмітити, що незважаючи на існування загальноприйнятої думки про більшу інформативність прогностичної моделі GRACE [3,8,10,14], за даними нашого дослідження зміни тромбоцитарної активності не відрізнялись між двома порівнюваними шкалами, за виключенням колаген –та адреналін-індукованої агрегації, при використанні ФСПМ.

Раніше були проведені дослідження, присвячені вивченню відмінностей серед жінок з ІХС порівняно із чоловіками [13]. Більша частота госпітальних та позагоспітальних ускладнень ГКС серед пацієнтів жіночої статі порівняно із чоловічою [2] зумовила активний пошук причин останнього. Так, було встановлено, що у жінок репродуктивного віку, які перенесли ІМ, атеросклеротичне ураження коронарних судин (звуження більше ніж на 50%) при коронарній ангіографії спостерігається лише у 58%, а ураження трьох і більше артерій, на відміну від чоловіків, виявлено не було. Існують дані, що розвиток ІХС пов'язаний із специфікою будови коронарного дерева, а також особливостями будови міокарда. За окремими джерелами ІХС з атеросклеротичними змінами коронарних артерій у жінок зустрічається в рідкісних випадках в порівнянні із чоловіками. Так, у 3,5% -10% чоловіків і у 25-50% жінок з ІМ, ангіографічно констатовані незмінні коронарні артерії [2].

Рекомендації ЄТК 2011 року пропонують використовувати однакову стратегію лікування як для чоловіків, так і для жінок. В той же час, новітні дані Американської колегії кардіологів стверджують про відсутність переваг ранньої інвазивної стратегії серед жінок із низьким ризиком. Такі дані були отримані в ході одного із досліджень, в якому виконання ревазуляризації у тропонін-негативних жінок порівняно із чоловіками призводило до зростання несприятливих серцево-судинних подій і навіть смерті [12]. Результати вказаних досліджень знайшли своє підтвердження і в даній роботі: у жінок високого ризику за шкалами TIMI та GRACE ступінь спонтанної та індукованої агрегації був достовірно вищим, як в порівнянні із жінками низького ризику ( $p < 0,001$ ), так і з жінками помірного ризику ( $p < 0,05$ ).

Важливо також наголосити на тому, що серед жінок високого ризику за обома прогностичними моделями зменшується антитромбоцитарний ефект на дію клопідогрелю, порівняно із жінками низького та помірного ризику, що додатково може мати несприятливий вплив на перебіг ГКСбСТ.

Закономірність і взаємозв'язок виявленої нами підвищеної тромбоцитарної активності підтверджує наявність кореляційних зв'язків між шкалою GRACE та ступенем індукованої агрегації АК та АДФ.

Таблиця 3.

Результати кореляційного аналізу між ступенем спонтанної та індукованої агрегації (ФСПМ, ВО) тромбоцитів та рівнем GRACE і TIMI

	Спонтанна агрегація тромбоцитів, ВО	АК-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	АДФ-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Колаген-індукована агрегація тромбоцитів, ВО	Адреналін-індукована агрегація тромбоцитів, ВО
GRACE	0,25	0,56**	0,61**	0,22	0,48*
TIMI	0,17	0,25	0,32*	0,16	0,27*

Примітка: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Клінічне значення даного дослідження може бути в тому, що встановлений факт взаємозв'язку підвищеної тромбоцитарної активності із зростанням ризику несприятливих серцево-судинних подій за шкалами ТІМІ та GRACE може допомогти у виявленні хворих жіночої статі із високим ризиком ускладнень госпітального та позагоспітального періоду ГКСбСТ. Зважаючи на точність оцінки тромбоцитарної активності та її прогностичну значимість [5,11], останню можна вивчати і після проведення міокардальної ревазуляризації.

**Висновки.** 1. При оцінці тромбоцитарного гемостазу жінок із ГКСбСТ спостерігається підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів в групах високого ризику за шкалами ТІМІ та GRACE, незважаючи на прийом антитромбоцитарних препаратів, що свідчить про зростання протромботичних змін із ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

2. Наявність кореляційних зв'язків високої інтенсивності між ризиком за шкалою GRACE та ступенем АК- ( $r=0,56$ ;  $p<0,001$ ) та АДФ-індукованих агрегацій ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) та середньої інтенсивності між адреналін-індукованою агрегацією ( $r=0,48$ ) і між шкалою ТІМІ і АДФ-індукованою агрегацією ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ), свідчить про закономірність та взаємозв'язок підвищеної функціональної активності тромбоцитів і ризику основних несприятливих серцево-судинних подій, визначених за двома прогностичними моделями.

Рецензент: д.мед.н., професор А.С. Свінцицький

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди не-упередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С.23-29.
2. Дворецкий Л. И., Гибрадзе Н. Т., Черкасова Н. А. Ишемическая болезнь сердца у женщин //Русский медицинский журнал. – 2011. – №. 2. – С. 79-84.
3. Зыков М.В. и др. Прогнозирование осложненной инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения // СМЖ. 2011. №4-1. – С. 41-46.
4. Amsterdam E. A. et al. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines //J Am Coll Cardiol. – 2014. – Т. 64. – №. 24. – С. e139-228.
5. Collet J. P. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting //New England Journal of Medicine. – 2012. – Т. 367. – №. 22. – С. 2100-2109.
6. D'Ascenzo F. et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients //Contemporary clinical trials. – 2012. – Т. 33. – №. 3. – С. 507-514.
7. 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.

8. Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., ... & Hambrecht, R. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 32(23), 2999-3054.

9. Levine G. N. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions //Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Т. 58. – №. 24. – С. e44-e122.

10. Litterova S. et al. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. – 2015.

11. Niu X. et al. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes //Angiology. – 2014. – Vol. 66 (5).-P. 456-463.

12. O'Donoghue M. et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // Jama. – 2008. – Т. 300. – №. 1. – С. 71-80.

13. Vitola J. V. Ischemic Heart Disease in Women: a Nuclear Cardiology Latin America Perspective //Current Cardiovascular Imaging Reports. – 2015. – Т. 8. – №. 3. – С. 1-10.

14. Widera C. et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome //European heart journal. – 2012. – Т. 33. – №. 9. – С. 1095-1104.

#### REFERENCES

1. Aynetdinova DH, Udovichenko AE, Sulimov VA [Resistance to antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrom with elevation of segment ST] Rationalnaya Farmakoterapija v Cardiologii. 2008; 2:23-29.
2. Dvoretzky LI, Hybradze NT, Cherkasov NA Yshemycheskaya Y [Ischemic heart disease in women]Russkii medicinskii Journal. 2011; 2: 79-84.
3. Zыkov M. et al. [Prediction of the complications of myocardial infarction within one year of observation] CSF. 2011; 4-1: 41-46.
4. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey Jr D.E., Ganiats T.G., Holmes Jr D. J. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(24):139-228.
5. Collet J. P., Cuisset T., Rangü G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C., Montalescot, G.. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. N Engl J Med.2012; 367: 2100-9.
6. D'Ascenzo F., Biondi-Zoccai G., Moretti C., Bollati M., Omedu P., Sciuto F.. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. Contemporary clinical trials. 2012; 33(3): 507-514.
7. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., Bax J., Boersma E., Bueno H. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal.2011; 32(23); 2999-3054.
8. Harrison P., Mackie I., Mumford A., Briggs C., Liesner R., Winter M., Machin S. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. British journal of haematology. 2011; 155(1): 30-44.

9. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J.C., Bailey S.R., Bittl J.A., Cercek B. ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(24):e44-e122.

10. Littnerova S., Kala P., Jarkovsky J., Kubkova L., Prymusova K., Kubena P., Parenica J. GRACE Score among Six Risk Scoring Systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) Demonstrated the Best Predictive Value for Prediction of Long-Term Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction.

11. Niu, X., Yang, C., Zhang, Y., Zhang, H., & Yao, Y. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in pa-

tients with acute coronary syndromes. *Angiology*. 2015; 66 (5): 456-463.

12. O'Donoghue M., Boden W.E., Braunwald E., Cannon C.P., Clayton T.C. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*. 2008; 300(1): 71-80.

13. Vitola J.V. Ischemic Heart Disease in Women: a Nuclear Cardiology Latin America Perspective. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2015; 8(3): 1-10.

14. Widera C., Pencina M.J., Meisner A., Kempf T., Bethmann K., Marquardt I., Wollert K. C. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *European heart journal*. 2012; 33(9): 1095-1104.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, СТРАТИФИЦИРОВАННЫХ ПО ШКАЛАМ TIMI И GRACE

Нетяженко Н.В.

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

**Резюме.** Среди пациентов женского пола с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, распределенным на группы низкого, умеренного и высокого риска по шкалам TIMI и GRACE, изучалась агрегационная способность тромбоцитов в спонтанном и индуцированном состоянии. Степень спонтанной агрегации возрастала с риском шкал TIMI и GRACE на 9,4% и 9,51% в группе умеренного риска и на 21,7% и 20,6% в группе высокого риска, соответственно (все  $p < 0,05$ ). Среди женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST дополнительным фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является повышенная спонтанная и индуцированная функциональная активность тромбоцитов. Было выявлено достоверное увеличение агрегационной способности при добавлении арахидоновой кислоты (АК) и аденозиндифосфата (АДФ). Кроме того, использование в качестве индуктора АДФ позволило выявить нечувствительность к действию клопидогреля в группах высокого риска среди женщин с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Наличие корреляционных связей высокой интенсивности между степенью GRACE и АК ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) и АДФ-индуцированной агрегацией ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ) и средней интенсивности между адреналин-индуцированной агрегацией ( $r = 0,48$ ) и между шкалой TIMI и АДФ-индуцированной агрегацией ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), свидетельствовали о закономерности и взаимосвязи выявленной нами повышенной функциональной активности тромбоцитов с ростом риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий согласно прогностическим моделям TIMI и GRACE.

**Ключевые слова:** тромбоциты, женщины, агрегация, инфаркт миокарда.

## THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN FEMALE PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ELEVATION ST, STRATIFIED BY TIMI SCALE AND GRACE

N. Netyazhenko

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Among female patients with acute coronary syndrome without ST elevation ST, distributed into groups of low, moderate and high risk of TIMI and GRACE, platelet aggregation was studied in the spontaneous and induced state. The extent of spontaneous aggregation increased the risk of TIMI scale, and GRACE 9.4% and 9.51% in the moderate-risk group and 21.7% and 20.6% in the high-risk group, respectively (all  $P < 0.05$ ). Among women with acute coronary syndrome with ST segment elevation an additional factor of adverse cardiovascular events is increased spontaneous and induced functional activity of platelets. There was a significant increase in the aggregation ability by adding arachidonic acid (AA) and adenosine diphosphate (ADP). In addition, the use of an inductor ADP revealed insensitivity to the action of clopidogrel in high-risk women with acute coronary syndrome segment elevation ST. The presence of high-intensity correlations between the degree of GRACE and AA ( $r = 0,56$ ;  $p < 0.001$ ), and ADP-induced aggregation ( $r = 0,61$ ;  $p < 0.01$ ) and the average intensity between adrenaline-induced aggregation ( $r = 0.48$ ) and between the TIMI scale, and ADP-induced aggregation ( $r = 0,32$ ;  $p < 0.05$ ), showed patterns and relationships detected by us increased functional activity of platelets with increased risk of adverse cardiovascular events according to the TIMI predictive models and GRACE.

**Key words:** platelets, women, aggregation, myocardial infarction