

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТОГРАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ЗАЛЕЖНО ВІД ЧУТЛИВОСТІ ДО ТЕРАПІЇ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

О.Я. Михалойко

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова:

тромбоцитограма,
ранній відновний
період ішемічного
інсульту, аспірин,
аспіринорезистентність.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 4 (96).
С. 75-79.

DOI: 10.24061/2413-0737.
XXIV.4.96.2020.105

E-mail: myhalojko@i.ua

Мета роботи – вивчення змін тромбоцитограми у хворих на ішемічний інсульт раннього відновного періоду залежно від чутливості до терапії ацетилсаліциловою кислотою.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 пацієнтів із перенесеним гострим ішемічним інсультом (ГІ), які з метою профілактики повторного інсульту приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75-100 мг на ніч. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб (16 чол. та 14 жін.), котрі не приймали АСК. Функціональна активність тромбоцитів визначалась на лазерному агрегометрі *Biola Aggregation Analyser* та за результатами тромбоцитограми на гематологічному аналізаторі *Abacus 30*.

Результати. За результатами оптичної агрегатометрії, 25% обстежених пацієнтів не відповідали на терапію АСК та були віднесені до I досліджуваної групи, решта 75% – аспіриночутливі та склали II групу. Підвищена агрегація тромбоцитів у аспіринорезистентних пацієнтів характеризувалась змінами показників тромбоцитограми порівняно з аспіриночутливими пацієнтами. При цьому, відзначено збільшення розміру тромбоцитів, зростання ширини розподілу тромбоцитів, підвищення тромбокрити, кількісного та відсоткового вмісту великих тромбоцитів.

Висновок. Порівнюючи тромбоцитограму в аспіринорезистентних та аспіриночутливих пацієнтів, відзначається достовірне підвищення практично всіх показників, що відображає більшу функціональну тромбоцитарну активність, тобто підвищену агрегаційну здатність і доводить недостатність антіагрегантного ефекту від застосованої АСК у них.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРОМБОЦИТОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

О.Я. Михалойко

Ключевые слова:

тромбоцитограмма,
ранний
восстановительный
период ишемического
инсульта, аспирин,
аспиринорезистентность.

Буковинский медицинский
вестник. Т.24, № 4
(96). С.75-79.

Цель работы – изучение изменений тромбоцитограммы у больных раннего восстановительного периода ишемического инсульта в зависимости от чувствительности к терапии ацетилсалициловой кислотой.

Материал и методы. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 боль-ных с перенесенным острым ишемическим инсультом (ГИИ), которые с целью профилактики повторного инсульта принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75-100 мг на ночь. Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми больными, которые не принимали АСК. Функциональная активность тромбоцитов определялась на лазерном агрегометре *Biola Aggregation Analyser* и по результатам тромбоцитограммы на гематологическом анализаторе *Abacus 30*.

Результаты. За результатами оптической агрегатометрии, 25% обследованных пациентов не отвечали на терапию АСК и были отнесены

Оригінальні дослідження

к I исследуемой группы, остальные 75% – аспириночувствительными и составили II группу. Повышенная агрегация тромбоцитов в аспиринорезистентных пациентов характеризовалась и изменениями показателей тромбоцитограммы по сравнению с аспириночувствительными пациентами. При этом, отмечено увеличение размера тромбоцитов, тромбокрита, ширины распределения тромбоцитов, а также повышение количественного и процентного содержания крупных тромбоцитов.

Вывод. Сравнивая тромбоцитограмму в аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациентов отмечается достоверное повышение практически всех показателей, отражающих большую функциональную тромбоцитарную активность, то есть повышенную агрегационную способность и доказывает недостаточность антиагрегантного эффекта от примененной АСК в них.

CHANGES IN PLATELET COUNTS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE DEPENDING ON SENSITIVITY TO ACETYLSALICYLIC ACID THERAPY

O.Ya. Mykhaloiko

Key words:

thrombocytogram, early recovery period of ischemic stroke, aspirin, aspirin resistance.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 75-79.

The study aims to investigate changes in the thrombocytogram in patients with early recovery from ischemic stroke depending on the sensitivity to acetylsalicylic acid therapy.

Material and methods. A clinical and laboratory analysis of 80 patients with acute ischemic stroke (AII), who took acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 75-100 mg per night to prevent recurrent stroke. The control group consisted of 30 healthy individuals who did not take ASA. The functional activity of platelets was determined on a laser aggregometer Biola Aggregation Analyzer and on the results of a platelet cytogram on a hematology analyzer Abacus 30.

Results. According to the results of optical aggregometry, 25% of the examined patients did not respond to ASA therapy and were assigned to the first study group; the remaining 75% were aspirin-sensitive and belonged to the second group. Increased platelet aggregation in aspirin-resistant patients was also characterized by changes in platelet counts compared with aspirin-sensitive patients. At the same time, there was an increase in the size of platelets, an increase in platelets distribution width, an increase in the quantitative and percentage number of large-sized platelets.

Conclusion. Comparing the platelet cytogram in aspirin-resistant and aspirin-sensitive patients, there is a significant increase in almost all indicators, which reflects greater functional platelet activity, ie increased aggregation ability and proves the lack of antiplatelet effect in their AS.

Вступ. При цереброваскулярній патології під впливом атерогенних факторів, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на фоні ураженого судинного ендотелію відбувається активація тромбоцитарного гемостазу. Це зумовлює посилення елімінації тромбоцитів, скорочення часу їх життя та компенсаторну активацію тромбоцитопоезу з виділенням у кровотік юних тромбоцитів, що відрізняються більшим розміром та високою реактивністю. Ці зміни можуть призводити до недостатнього інгібування агрегації тромбоцитів за допомогою аспірину, посилення дестабілізації гемостазу та підвищеному ризику формування тромботичних ускладнень, які є одним із чинників летальності у хворих

на серцево-судинні захворювання. Виходячи з цього, визначення змін морфологічних форм циркулюючих тромбоцитів може мати клініко-діагностичне значення в констатації тромбоцитарної гіперактивності [1-2].

Серед методів оцінки функціональної активності тромбоцитів «золотим стандартом» залишається агрегатометрія. Крім того, дані про стан тромбоцитарного гемостазу та морфофункціональні особливості кров'яних пластинок можна отримати також при дослідженні крові на гематологічному аналізаторі. Проте в клінічній практиці інформативність показників тромбоцитограми не оцінюється та не аналізується, а зводиться в основному тільки до аналізу загальної кількості тромбоцитів

(PLT,- platelet). Решта показників тромбоцитограми відображає: відсоток тромбоцитів - тромбоцитів (PCT), середній об'єм тромбоцитів (MPV), ширину розподілу тромбоцитів (PDW), кількість великих тромбоцитів (P-LCC), відсоток великих тромбоцитів [3-4].

Показник MPV (mean platelet volume) – відображає середній об'єм тромбоцитів, який збільшується з віком та коливається в межах (8.6 – 8.9) фл у дітей та (9.5 – 10.6 фл) у дорослих. Патологічне підвищення MPV можливе при: аутоімунній тромбоцитопенії, гіпертиреозі, таласемії, цукровому діабеті, атеросклерозі, а також у осіб, які страждають на алкоголізм та палять. Згідно з даними літератури, показник MPV більший у молодих тромбоцитів, у яких, відповідно, вища швидкість активації та агрегації, що з одного боку покращує їх гемостатичну функцію у випадку пошкодження судин, а з іншого – може призвести до тромбоутворення у змінній судинній стінці [5].

Оскільки тромбоцитарна активність є головним визначальним фактором у атеротромботичних подіях, MPV, як широко доступний у клінічній практиці показник, може бути потенційно корисним біомаркером активності тромбоцитів при серцево-судинних захворюваннях. Біологічне значення високого MPV зв'язують із підвищенням реактивності тромбоцитів як за рахунок більшої кількості тромбоксану A₂, так і за рахунок більшої площі контактної поверхні великих тромбоцитів (Davi G., Patrono C., 2007).

Згідно з даними ряду авторів, збільшення показника MPV відзначається в гострому і ранньому відновному періодах ішемічного інсульту (Muscari A. et al., 2009), однак результати дослідження інших авторів спростовують цей факт (Muscari A. et al., 2009). Деякі дослідники вважають значення MPV незалежним предиктором виникнення і тяжкості перебігу ішемічного інсульту (Bath P. et al., 2004; Mayda-Domas F. et al., 2010). Збільшення значення MPV на 1 фл у пацієнтів, котрі перенесли ішемічний інсульт, супроводжуються збільшенням на 11% ризику повторного інсульту впродовж чотирьох років. Також отримані дані про більші розміри вогнища ішемічного інсульту на КТ головного мозку і тяжчий перебіг ішемічного інсульту у пацієнтів з більш високим MPV [3, 6].

Показник PDW (platelet distribution width) – ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом – вимірюється у відсотках і кількісно відображає гетерогенність популяції тромбоцитів за розмірами (ступінь анізоцитозу тромбоцитів). У нормі цей показник становить 10–20% і знаходиться у зворотній залежності від кількості тромбоцитів і періоду їхнього життя. Поєднання підвищеного PDW та збільшенням MPV є ознакою посиленої продукції макротромбоцитів. Збільшення PDW із одночасним зменшенням показника MPV свідчить про переважання мікротромбоцитів серед їхньої загальної популяції (пригнічення тромбоцитопоезу).

PCT (platelet crit) – тромбоцит крит є параметром, який відображає частку об'єму цільної крові, зайняту тромбоцитами. Він аналогічний до гематокриту, виражається

у відсотках та в нормі становить 0,15 – 0,40 %. Цей показник дозволяє оцінити роботу системи згортання крові і загальний ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. Зміна PCT відбувається при порушенні рівноваги між PLT та MPV. Зменшення PCT супроводжується патологією первинного гемостазу і ризиком виникнення кровотеч. Підвищення PCT сприяє агрегації тромбоцитів та підвищує ризик виникнення тромбозів [2, 5, 7].

P-LCC - фракція великих тромбоцитів, що включає в себе «молоді» і активовані форми і може бути інформативним вже на початковому етапі обстеження пацієнтів із цереброваскулярною патологією [4, 6]. Підвищення даного показника також може свідчити про підвищену кількість «незрілих» тромбоцитів, що спостерігається при різних мієлопроліферативних захворюваннях, або збільшенні активованих форм, коли на тромбоцитах з'являються «псевдоподії» і гематологічний аналізатор визначає збільшений обсяг таких тромбоцитів.

P-LCR- відображає відношення великих тромбоцитів (більше 12 фл) до всього об'єму тромбоцитів. За норми цей показник становить 13-43%. При збільшенні кількості великих тромбоцитів – зростає ризик формування тромбів [3, 7].

На даний час залишається маловивченою роль визначення морфологічних змін тромбоцитів і їх зв'язок із збільшенням ризику тромбозу та різною чутливістю до АСК у пацієнтів раннього відновного періоду інсульту, що і зумовило наш інтерес до даної проблеми.

Мета роботи – вивчення змін тромбоцитограми у хворих раннього відновного періоду ішемічного інсульту залежно від чутливості до терапії ацетилсаліциловою кислотою.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторний аналіз 80 хворих з перенесеним гострим ішемічним інсультом (ГІ), які з профілактичною метою виникнення повторної судинної катастрофи приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75-100 мг на ніч. Серед обстежених було 44 чол. та 36 жінок. віком (58,42±6,9) років. Діагноз верифікувався за даними нейровізуалізації (СКТ та МРТ), дуплексного сканування судин голови та шиї, лабораторного обстеження (ліпидограми, коагулограми). Групу контролю склали 30 практично здорових осіб зіставлених за віком та статтю із досліджуваними хворими (16 чол. та 14 жінок), котрі не приймали аспірину.

Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Viola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегації тромбоцитів. При цьому оцінювали стимульовану агрегацію з індуктором адреналіном у найменшій ефективній концентрації, яка викликала агрегацію. АР констатувалась у випадку, коли оптична проникність була вище 60%.

Тромбоцитограму із визначенням кількості тромбоцитів (PLT), відсотка тромбоцитів (PCT), середнього об'єму тромбоцитів (MPV), ширини розподілу тромбоцитів (PDW), кількості великих тромбоцитів (P-LCC),

Оригінальні дослідження

Таблиця

Показники тромбоцитограми пацієнтів раннього відновного періоду ішемічного інсульту з різною чутливістю до аспірину, Me [Q25%; Q75%]

Показники	Контрольна група (n=30)	Хворі з АР I група (n=20)	Хворі без АР II група (n=60)
Ступінь агрегації з Адр., (%)	44,5 [31,4; 50,6]	78,3 [65,4; 92,6]*	25,8 [20,5; 30,4]*#
К-сть тромбоцитів, (тис./мкл) (PLT)	262,2 [218,8; 279,7]	267,3 [224,6; 293,5]	246,4 [208,5; 292,3]
відсоток тромбоцитів (PCT)	0,23 [0,20; 0,25]	0,27 [0,21; 0,32]	0,25 [0,21; 0,27]
середній об'єм тромбоцитів (MPV)	8,1 [7,65; 8,24]	12,4 [10,3 ; 14,3]*	10,6 [9,41; 10,24] *#
ширина розподілу тромбоцитів (PDW)	12,1 [11,5; 14,3]	15,05 [13,3; 16,3]	13,05 [12,5; 15,01]
кількість великих тромбоцитів × 10 ⁹ /л (P-LCC)	58,1 [55,5; 62,3]	79,6 [75,5; 83,3]*	70,3 [68,5; 75,3]*#
відсоток великих тромбоцитів (P-LCR)	27,7 [25,5; 34,3]	45,05 [41,5; 50,3] *	38,5 [36,5; 40,3] *#

Примітки: 1. * p<0,05 вірогідність відмінностей показників I та II групи відносно групи контролю; 2. # p<0,05 вірогідність відмінностей показників II групи порівняно з I групою.

відсотка великих тромбоцитів (P-LCR) проводили на гематологічному аналізаторі Abacus 30.

Статистична обробка результатів проводилась із використання пакета програм Microsoft Excel, Windows XP.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами оптичної агрегатометрії ступінь агрегації тромбоцитів з індуктором адреналіном у пацієнтів із перенесеним ішемічним інсультом на фоні прийому АСК у 60 (75%) пацієнтів була статистично значимо меншою за показники контрольної групи (p<0,05), а у решти – 20 (25%) оптична проникність була вищою за 60%, згідно з чим і констатовано АР. Залежно від отриманого результату, досліджуваних хворих розподілили на дві групи: до I включали аспіринорезистентних пацієнтів (n=20), а до другої - аспіриночутливих (n=60).

Достовірної різниці між показниками кількості тромбоцитів (PLT) у пацієнтів досліджуваних груп не було, їх діапазон коливався в межах норми і становив 220–293 тис./мкл. При порівнянні середньої величини тромбоцитів (MPV) залежно від чутливості до АСК встановлено, що у пацієнтів I групи відзначається достовірне збільшення середньої величини тромбоцитів (MPV) порівняно із пацієнтами II та контрольної групи, що може вказувати на підвищення їх агрегаційної готовності. Аналізуючи показник PDW та тромбоцит (PCT), відзначене їх зростання в обох досліджуваних групах відносно контрольної групи, проте рівня достовірності різниці не досягала. Показники P-LCC та P-LCR практично відображають однакову величину-кількість та відсоток великих тромбоцитів по відношенню до всього об'єму тромбоцитів, тому їх зміни,

відповідно, були очікувано синхронними. Так, у групі АР пацієнтів відзначається достовірно більша кількість великих тромбоцитів порівняно з групою контролю, проте, дещо менше ніж у пацієнтів, що реагують на антитромбоцитарну терапію. Це свідчить про те, що у пацієнтів I групи відзначається активація тромбоцитів та недостатність антиагрегантного впливу аспірину і, як наслідок, – підвищений ризик виникнення повторного інсульту.

Незважаючи на той факт, що більшість показників тромбоцитограми у всіх досліджуваних групах між собою мали достовірну різницю, вони балансували в межах референтних значень норми.

Отримані дані свідчать про підвищений рівень молодих, незрілих, більших за розміром тромбоцитів із підвищеною агрегаційною здатністю, що може зумовлювати зменшення ефективності застосованої антитромбоцитарної терапії.

Висновок. Підвищена агрегація тромбоцитів у аспіринорезистентних пацієнтів раннього відновного періоду ішемічного інсульту характеризується змінами показників тромбоцитограми порівняно з аспіриночутливими пацієнтами та групою контролю. При цьому, відзначається збільшення розміру тромбоцитів, збільшення ширини їх розподілу, підвищення кількості великих тромбоцитів та тромбоцитів, що свідчить про вищу функціональну тромбоцитарну активність, тобто підвищену агрегаційну здатність та зумовлює потребу в корекції антиагрегантної терапії у цих пацієнтів.

Список літератури

1. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2008;336:195-98.
2. Heemskerk JW, Matheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J Thromb Haemost*. 2013;11(1):2-16. DOI: 10.1111/jth.12045.
3. Paniccia R, Priora R, Alessandrello A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-48. DOI: 10.2147/VHRM.S44469.
4. Podda G, Femia E, Cattaneo M. Current and emerging

approaches for evaluating platelet disorders. *Int J Lab Hematol*. 2016;38:50-8.

5. Bates ER, Lau WC. Controversies in antiplatelet therapy for patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2005;111(17):267-71. DOI: 10.1161/01.CIR.0000157158.63751.B2.

6. Dovlatova N, Lordkipanidzé M, Lowe GC, Dawood B, May J, Heptinstall S, et al. Evaluation of a whole blood remote platelet function test for the diagnosis of mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):660-65.

7. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38(11):785-91.

Відомості про автора

Михалойко О.Я. – канд.мед.наук., доц. кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ, м. Івано-Франківськ, Україна.

Сведения об авторе

Михалойко О.Я. – канд.мед.наук., доц. кафедры неврологии и нейрохирургии ИФНМУ, г. Ивано-Франковск, Украина.

Information about the author

Mykhaloiko O. Ya. – Ph.D., associate professor, Department of Neurology and Neurosurgery, IFNEMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Надійшла до редакції 26.10.2020
Рецензент — проф. Пашковський В.М.
© О.Я. Михалойко, 2020