

О.Н. ИВКИНА

Самарский государственный медицинский университет  
Кафедра гериатрии**РОЛЬ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ  
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ СТАРЕНИЯ**

Научный руководитель – профессор Н.О. Захарова

**Аннотация:** статья посвящена функциональной активности тромбоцитов у гериатрических больных ишемической болезнью сердца. Показано, что больные пожилого возраста представляют собой наиболее уязвимую группу по риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов, ишемическая болезнь сердца, старение.

**Abstract:** The article is devoted to functional activity of platelets in geriatric patients with coronary heart disease. It is shown that patients of advanced age represent the most vulnerable group of risk of development of cardiovascular complications.

**Keywords:** aggregation of platelets, coronary heart disease, ageing.

Ишемическая болезнь сердца продолжает занимать лидирующее место по заболеваемости и смертности среди лиц старшего возраста<sup>1</sup>. Повышение вязкости крови, связанное как с возрастом, так и с атеросклеротическими процессами приводит к дисбалансу свертывающей и противосвертывающей системы. Возникающие нарушения реологических параметров крови создают предпосылки для агрегатообразования, тем самым повышая риск развития внутрисосудистых тромбозов<sup>2, 3</sup>. Данные различных исследований продемонстрировали связь агрегации тромбоцитов с прогнозом течения и увеличением летальности при заболеваниях сердечно-сосудистой

системы<sup>4</sup>. Повышенная функциональной активности тромбоцитов приводит к образованию клеточных агрегатов, нарушению микроциркуляции и увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений<sup>5</sup>.

Учитывая неуклонный рост доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения<sup>5</sup>, требуются иные подходы к ведению, диагностике и контролю лечения данной группы пациентов. Следовательно, оценка возраст-ассоциированных изменений агрегационной способности тромбоцитов является важным звеном в диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца.

**Цель исследования:** оценить показатели функциональной способности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца в различных возрастных группах для определения прогноза и лечения заболевания.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной цели нами обследовано 114 больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряже-

<sup>1</sup> Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – РЕЗОНАНС) // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т. 9, №1 (51). – С. 19–25. Никулина Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 91–96.

<sup>2</sup> Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография / Б. И. Кузник. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

<sup>3</sup> Захарова Н.О., Николаева А.В., Шибанова Н.Н., Владимирова И.С. Особенности системы гемостаза у людей пожилого и старческого возрастов с хронической сердечной недостаточностью. Методические рекомендации. – Самара, – 2007. – 16 с. Момот А.П. Исследование системы гемостаза у лиц пожилого возраста: основные цели и методы / А.П. Момот, З.С. Баркаган // Клинич. геронтология. – 2007. – №4. – С. 44–49.

<sup>4</sup> Stoll, G., Kleinschnitz, C., Nieswandt, B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischaemic stroke: novel insights and targets for treatment // Blood. – 2008. – Vol. 112. – P. 3555–3562.

<sup>5</sup> Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / Под ред. Mendis S., Puska P., Nornging B. – Всемирная организация здравоохранения. – Женева. – 2013. Лазебник, Л.Б., Конев, Ю.В. Демографические аспекты старения населения Москвы, России и стран СНГ // Клиническая геронтология. – 2008. – №12. – С. 3–13. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году / Минздрав России: Статистический справочник. – М. – 2013. – 180 с.

ния II функционального класса (по NYHA) в возрасте от 45 до 94 лет. Согласно классификации ВОЗ (Киев, 1963) пациенты были разделены на 4 возрастные группы: I группа представлена 31 пациентом среднего возраста (средний возраст  $53,13 \pm 2,9$  лет). II группа – 31 пациент пожилого возраста, средний возраст  $66,8 \pm 4,8$  лет, в III группу входили 30 пациентов старческого возраста, средний возраст  $84,1 \pm 5,2$  лет, в IV – 22 пациента-долгожителя, средний возраст  $92,4 \pm 1,8$  лет. Группа сравнения (V) – представлена 30 пациентами, без клинических и инструментальных проявлений сердечно-сосудистой патологии (средний возраст  $51,4 \pm 3,6$  лет). Диагноз ИБС ставился на основании жалоб, анамнеза, данных общеклинического и инструментального обследования: электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ с нагрузочной пробой; проводился ретроспективный анализ индивидуальных амбулаторных карт больного. Второй функциональный класс стабильной стенокардии напряжения определяли согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов в соответствии с критериями: больные с незначительными ограничениями обычной физической активности и ангинозными приступами, возникающими при ходьбе по ровной местности в обычном темпе на расстояние более 500 м, при подъеме по лестнице более чем на один этаж. Все пациенты, вошедшие в исследование, имели классические проявления стенокардии напряжения. По диагнозу группы были сопоставимы друг с другом, что позволило минимизировать вклад ИБС и оценить роль инволютивных изменений в функциональной активности тромбоцитов.

Критерии исключения: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, нарушения ритма и проводимости, а также сопутствующая патология внутренних органов, которая могла существенным образом повлиять на прогноз пациентов (почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания, бронхиальная астма, алкоголизм, психические и гематологические заболевания). Дезагрегантная терапия была отменена за 7 дней до исследования.

Изучение агрегации тромбоцитов осуществляли с помощью лазерного агрегометра 230 LA НПФ «Биола». Для работы на агрегометре 230 LA НПФ «Биола» использовали стабилизированную цитратом натрия (3,8%) 9:1 венозную кровь, взятую у пациентов натощак. Богатую и бедную тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования крови при 1000 оборотах в минуту в течение 7 минут и 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут соответственно. Для исследования агрегации использовали образцы плазмы со

стандартным количеством тромбоцитов –  $200 \times 10^9 / \text{л}$ .

Анализатор агрегации 230 LA НПФ «Биола» позволяет регистрировать агрегацию тромбоцитов методом, основанным на оценке среднего размера агрегатов в реальном времени. Метод основан на анализе флюктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Относительная дисперсия таких флюктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов<sup>6</sup>. Исследовалась исходная спонтанная агрегация тромбоцитов, агрегация тромбоцитов в ответ на действие агонистов. В качестве индукторов использовались: АДФ – 5 мкмоль/л, адреналин – 5 мкг/л. Оценивалась степень и скорость агрегации. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Статистические результаты считались достоверными при критерии t-Стьюдента  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При исследовании спонтанной агрегации тромбоцитов выявляется тенденция к увеличению размеров тромбоцитарных агрегатов у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста ( $p < 0,05$ ). Показатель максимального угла наклона (характеризующий скорость и интенсивность агрегации) достигает наивысших значений у пожилых ( $p < 0,05$ ). У больных старческого возраста и долгожителей происходит достоверное замедление скорости спонтанной агрегации в среднем на 20% по сравнению с предыдущей группой ( $p < 0,05$ ).

Наибольшие значения адреналин-индуцированной агрегации по максимальному значению и скорости агрегации отмечается в группе больных среднего возраста, с дальнейшей тенденцией к уменьшению этих показателей в старших возрастных группах ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

При АДФ-индуцированной агрегации у пациентов пожилого возраста выявлены максимальные размеры тромбоцитарных агрегатов и пик увеличения скорости и интенсивности агрегации ( $p < 0,05$ ). Далее у больных старческого возраста и у долгожителей происходит достоверное снижение этих показателей ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ спонтанной агрегации по кривой среднего размера агрегатов показывает достоверное увеличение размеров агрегатов у больных ишемической болезнью сердца на фоне старения по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), наибольшее значение отмечается у долгожителей –  $1,94 \pm 0,29$  отн. ед. ( $p < 0,05$ ). Скорость и интенсивность

<sup>6</sup> Габбасов З.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов, Е.Г. Попов, И.Ю. Гаврилов, Е.Я. Позин, Р.А. Маркосян // Лабораторное дело. – 1989. – № 10. – С. 15–18.

**Показатели агрегационной способности тромбоцитов по кривой среднего размера агрегата у больных ишемической болезнью сердца разного возраста**

	Средний возраст (n=31)	Пожилой возраст (n=31)	Старческий возраст (n=30)	Долгожители (n=22)	Группа сравнения (n=30)
Спонтанная агрегация, максимальное значение, отн. ед.	1,43±0,039 <sup>4</sup>	1,53±0,04 <sup>4</sup>	1,74±0,24 <sup>4</sup>	1,94±0,29 <sup>4</sup>	1,02±0,08
Спонтанная агрегация, максимальный угол наклона, отн. ед.	0,27±0,019 <sup>4</sup>	0,34±0,29 <sup>4</sup>	0,29±0,09 <sup>2,4</sup>	0,25±0,1 <sup>2,4</sup>	0,11±0,01
Адреналин-индуцированная, максимальное значение, отн. ед.	7,63±0,26 <sup>4</sup>	7,5±0,29 <sup>4</sup>	5,11±0,41 <sup>1,2</sup>	5,57±0,5 <sup>2</sup>	3,04±0,19
Адреналин-индуцированная, максимальный угол наклона, отн. ед.	4,15±0,13 <sup>4</sup>	3,24±0,15 <sup>1,4</sup>	2,56±0,29 <sup>1</sup>	2,42±0,33 <sup>1</sup>	1,74±0,08
АДФ-индуцированная, максимальное значение, отн. ед.	4,32±0,12 <sup>4</sup>	8,65±0,45 <sup>4</sup>	6,48±0,46 <sup>4</sup>	4,25±0,34 <sup>2,4</sup>	2,62±0,22
АДФ-индуцированная, максимальный угол наклона, отн. ед.	3,45±0,07	5,16±0,22 <sup>4</sup>	4,88±0,4 <sup>4</sup>	2,62±0,34	2,97±0,34

<sup>1</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами среднего возраста

<sup>2</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами пожилого возраста

<sup>3</sup> p<0,05 по сравнению с пациентами старческого возраста

<sup>4</sup> p<0,05 по сравнению с группой сравнения

спонтанной агрегации максимальна в группе пожилых – 0,34±0,29 отн. ед. (p<0,05). А затем, прослеживается динамика к замедлению скорости агрегации до 0,25±0,1 в группе долгожителей (p<0,05).

Оценка адреналин-индуцированной агрегации выявила наибольшее значение в группе больных ишемической болезнью сердца среднего возраста 7,63±0,26 отн. ед. и у пожилых 7,5±0,29 отн. ед. по сравнению с контролем (p<0,05). Максимальная скорость и интенсивность адреналин-индуцированной агрегации так же отмечается у больных среднего возраста и пожилых – 4,15±0,13 отн. ед. и 3,24±0,15 отн. ед. соответственно (p<0,05). Достигая своего пика у больных 45-59 лет, значения адреналин-индуцированной агрегации снижаются и достигают минимальных значений у долгожителей – 2,42±0,33 отн. ед. (p<0,05). Стимулируя α-2 адренорецепторы тромбоцитов в процессе агрегации, адреналин повышает проницаемость мембран тромбоцитов для внеклеточного кальция<sup>8</sup>. Поэтому возрастание показателей адреналин-индуцированной агрегации увеличивает риск внутрисосудистого тромбообразования у больных ишемической болезнью сердца среднего и пожилого возраста<sup>7</sup>. В тоже время адреналин способен вызывать мембранную модуляцию<sup>8</sup>. Этим свойством адреналина объясняют резистентность к дезагрегантной

терапии, проводимой в ситуациях, при которых в циркулирующей крови повышен уровень катехоламинов. Это является определяющим в тактике ведения таких пациентов.

Исследования АДФ-индуцированной агрегации у пожилых больных выявили максимальные значения как по размерам агрегатов, так и по скорости и интенсивности агрегации – 8,65±0,45 отн. ед. и 5,16±0,22 отн. ед. соответственно в сравнении с группой контроля (p<0,05). АДФ, как наиболее мощный индуктор агрегации, увеличивает цитоплазматическое содержание кальция, изменяет форму тромбоцита, увеличивая, тем самым, его готовность к адгезии и агрегации, что повышая риск тромбообразования у пациентов 60–74 лет<sup>8</sup>. В группе больных старческого возраста и долгожителей показатели АДФ-индуцированной агрегации уменьшаются по сравнению с пожилыми пациентами (p>0,05).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии возраста как фактора, определяющего тактику ведения больного с ишемической болезнью сердца. Больные пожилого возраста находятся в группе наибольшего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что, в первую очередь, обусловлено несовершенством приспособительных адаптационных механизмов на фоне кардиоваскулярных заболеваний, которые формируются у лиц старческого возраста и долгожителей.

<sup>7</sup> Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 374–381

<sup>8</sup> Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шитикова. – СПб. – 2000. – 227 с. Kroll M.H., Schafer A.I. Biochemical mechanisms of platelet activation / M.H. Kroll, A. I. Schafer // Blood. – 1989. – Vol. 74. – P. 1181–1195.; Rupperecht H.J. Adenosine diphosphate receptor antagonists: from pharmacology to clinical practice / H.J. Rupperecht // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. E). – P. 1–5. Агрегационная активность тромбоцитов и биохимические маркеры метаболического синдрома. Сулова Т.Е., Груздева О.В., Кремено С.В., Кошельская О.А., Левашкина Е.А. Сибирский медицинский журнал. – № 3. – 2007. – С.30–34. – Т. 22.