

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА МАРКЕРОВ ЛАБОРАТОРНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Т.П. Пронько, В.А.Снежицкий, В.Р. Шулика

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

УДК 616.12-009.72-071

Ключевые слова: аспиринорезистентность, стабильная стенокардия напряжения, агрегация тромбоцитов, воспаление, дисфункция эндотелия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, В.Р. Шулика. Результаты факторного анализа маркеров лабораторной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, т. 3, № 2, с. 713–718.

Цель исследования. Провести анализ маркеров, влияющих на развитие лабораторной резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материалы. В исследование включено 100 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет (22 женщины и 78 мужчин) со стабильной стенокардией напряжения (ССН). Полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных обследований проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0.

Результаты. Проводимая антиагрегационная терапия АСК эффективна у 65% пациентов со ССН. У 35% пациентов имеется недостаточный ответ на терапию АСК. Недостаточный ответ на АСК был у пациентов мужского

пола, выкуривающих большее количество сигарет ($25,40 \pm 13,60$ против $18,04 \pm 10,25$ $p < 0,05$), с более крупными по размеру тромбоцитами (MPV $9,8$ [$8,8$; $10,9$] против $8,9$ [$7,8$; $10,5$] фл, $p < 0,05$), у них был более высокий уровень СРБ ($5,0$ [$2,5$; $11,0$] против $4,0$ [$1,5$; $5,9$] мг/л, $p < 0,05$), СОЭ ($15,0$ [$8,0$; $20,5$] против $10,0$ [$6,0$; $20,0$] мм/ч, $p < 0,05$), эндотелина-1 ($3,9$ [$2,6$; $5,3$] против $2,6$ [$1,7$; $3,9$] пг/мл, $p < 0,05$) и фактора Виллебранда ($194,0$ [$157,5$; $252,7$] против $160,2$ [$118,2$; $183,1$] нг/мл, $p < 0,05$).

Заключение. Резистентность к АСК многофакторна. Среди факторов, снижающих эффективность АСК у пациентов со ССН, являются: мужской пол, количество выкуриваемых сигарет, преобладание в крови тромбоцитов с большим показателем MPV, системное воспаление и дисфункция эндотелия.

RESULTS OF FACTOR ANALYSIS OF LABORATORY RESISTANCE MARKERS TO ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

T.P. Pronko, V.A. Snezhitskiy, V.R. Shulika

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Key words: aspirin resistance, stable angina, platelet aggregation, inflammation, endothelial dysfunction.

FOR REFERENCES. T.P. Pronko, V.A. Snezhitskiy, V.R. Shulika. Results of factor analysis of laboratory resistance markers to acetylsalicylic acid in patients with stable angina. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 713–718

The aim of the study was to assess the markers influencing the development of acetylsalicylic acid (ASA) laboratory resistance in patients with stable angina.

Materials. The study included 100 patients aged 40 to 72 years (22 women and 78 men) with stable angina. The obtained data of clinical, laboratory and instrumental examinations were analyzed using the STATISTICA 10.0 program.

Results. Antiplatelet therapy by ASA was effective in 65% of patients with stable angina. 35% of patients had an insufficient response to ASA intake. An insufficient response to ASA was in male patients who smoked more cigarettes (25.40 ± 13.60 versus 18.04 ± 10.25 $p < 0.05$), had larger platelets

(MPV 9.8 [8.8 ; 10.9] versus 8.9 [7.8 ; 10.5] fl, $p < 0.05$) and higher levels of CRP (5.0 [2.5 ; 11.0] versus 4.0 [1.5 ; 5.9] mg/l, $p < 0.05$), ESR (15.0 [8.0 ; 20.5] versus 10.0 [6.0 ; 20.0] mm/h, $p < 0.05$), endothelin-1 (3.9 [2.6 ; 5.3] versus 2.6 [1.7 ; 3.9] pg/ml, $p < 0.05$) and von Willebrand factor (194.0 [157.5 ; 252.7] versus 160.2 [118.2 ; 183.1] ng/ml, $p < 0.05$).

Conclusion. Resistance to ASA is multifactorial. Among the factors that reduce the effectiveness of ASA in patients with stable angina are the male gender, the number of cigarettes smoked, the prevalence of platelets with a high MPV in the blood, systemic inflammation and endothelial dysfunction.

Антитромбоцитарная терапия представляет собой основу лечения и профилактики атеротромботических осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Наиболее изученным и часто применяемым в клинической практике антитромбоцитарным лекарственным средством является ацетилсалициловая кислота (АСК). Одна из существенных проблем применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) заключается в развитии феномена сниженного ответа на АСК (высокой остаточной реактивности тромбоцитов) или резистентности. Различают клиническую резистентность к АСК, которая подразумевает развитие тромботических осложнений у пациентов на фоне приема препарата, и лабораторную резистентность – неспособность АСК подавлять агрегацию тромбоцитов, выявляемую посредством функциональных тестов [1]. Частота встречаемости аспиринорезистентности колеблется от 5 до 60% в зависимости от изучаемой патологии и используемого метода определения агрегационной активности тромбоцитов [2, 3, 4]. Резистентность к АСК связана с повышенным риском смерти, инфарктом миокарда или инсультом, увеличением рестенозов стентов по сравнению с пациентами, чувствительными к данному лекарственному средству при острых и стабильных формах ИБС [5, 6].

Механизмы резистентности к АСК многогранны и обусловлены сочетанием биологических, клинических, генетических и фармакологических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов [7, 8]. Несмотря на привлекательность генетической теории развития резистентности к АСК, она не может в полной мере объяснить возникновение данного феномена [8, 9], поэтому представляет интерес поиск других возможных факторов. Проблема становится более актуальной в связи с внедрением в клиническую практику более современных методов, отражающих процесс агрегации тромбоцитов, таких как импедансная агрегометрия, VerifyNow [10].

Цель исследования – провести анализ маркеров, влияющих на развитие лабораторной резистентности к АСК у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материалы. В исследование включено 100 пациентов в возрасте от 40 до 72 лет (22 женщины и 78 мужчин) со стабильной стенокардией напряжения (ССН), проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике

Гродненского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследование: наличие ССН, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность IIIB и выше (III класс по NYHA), наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее 180 тыс./мкл, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов подвергались 83 пациента, 17 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов. У 54 пациентов (67,5%) стенты были с лекарственным покрытием, у 22 (26,5%) – без лекарственного покрытия, у 7 (8,4%) пациентов установлены стенты обоих видов. Все пациенты принимали бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг или метопролол 50–100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл 5–20 мг или рамиприл 5–10 мг), статины (аторвастатин 10–20 мг, розувастатин 5–20 мг), клопидогрель 75 мг, молсидомин при болях за грудиной. АСК пациенты получали в дозе 75 мг в сутки в кишечнорастворимой форме (лекарственное средство «Аспикард» (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь)).

Все исследования проводились через 14 дней после проведения ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике выполнялись: сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, коронароангиография. Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, билирубин, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ)) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200, Китай.

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов, P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, проводили цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate

(Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Trap-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Построение агрегатограмм и расчет результатов проводились автоматически. Основным параметром является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC). Данный показатель наиболее полно отражает тромбоцитарную активность. Переменная AUC представлена в виде единиц (unit – U) [11].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L), sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ), эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили у 47 пациентов при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN, Австрия; при помощи наборов Fine Biotech, Китай.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса. Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался двухсторонний точный тест Фишера. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Для определения отношения шансов (ОШ) строились модели логистической регрессии с одним предиктором. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно инструкции по работе на приборе Multiplate, при приеме АСК, отрезная точка показателя AUC агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогреля – ниже 50 U [11]. При анализе агрегатограмм в нашем исследовании выявлено 45 пациентов (45%) с недостаточным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию. Из них со сниженной чувствительностью к АСК было 35 человек (35%), со сниженной чувствительностью к клопидогрелю – 25 человек (25%), со сниженным ответом к двум препаратам одновременно – 15 человек (15%).

Для дальнейшего анализа мы поделили пациентов на 2 подгруппы: первая подгруппа (ПГ1) – лица с нормальным ответом на прием АСК, вторая (ПГ2) – лица со снижен-

ным ответом на АСК. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, по возрасту, продолжительности АГ и ИБС, по ФК классу стенокардии и сердечной недостаточности пациенты в подгруппах не отличались. Однако, в группе со сниженным ответом на АСК было больше мужчин и меньше женщин, по сравнению с ПГ1 ($p = 0,022$ по точному тесту Фишера). Большинство пациентов, на момент включения в исследование, имели ССН II-III функционального класса, более 48% пациентов в обеих группах перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Исследуемые группы были сопоставимы по количеству стентированных пациентов и количеству стентов, имплантируемых одному пациенту. Были сопоставимы биохимические показатели крови, значения скорости клубочковой фильтрации. Обращает на себя внимание высокий процент курящих лиц и лиц с ожирением (индекс массы тела выше 30 кг/м^2) в обеих исследуемых группах. Количество выкуриваемых сигарет было выше в группе со сниженным ответом на прием АСК, ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 2, значения ASPI-test и ADP-test в группе с недостаточным ответом на АСК были выше. Высокие значения ADP-test объясняются наличием 15 человек с недостаточным ответом на прием обоих антитромбоцитарных лекарственных средств АСК и клопидогреля. Однако, не было найдено отличий между подгруппами по значе-

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения с различной чувствительностью к АСК

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, * – достоверные отличия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Показатели	ПГ1, n = 65	ПГ2, n = 35
Возраст, лет	61,0 [55,0; 65,0]	59,0 [55,0; 63,0]
Мужчины/женщины, n (%)	46 (70,8%) / 19 (29,2%)	32 (91,4%) / 3 (8,6%)*
Продолжительность ИБС, лет	2,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,5; 10,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (49,2%)	17 (48,6%)
ФК стенокардии, n (%)		
I	9 (13,8%)	2 (5,7%)
II	27 (41,5%)	15 (42,9%)
III	29 (44,6%)	18 (51,4%)
ФК ХСН по NYHA (I/II), n (%)	47 (72,3%) / 18 (27,7%)	22 (62,9%) / 13 (37,1%)
АГ, n (%) / продолжительность (лет)	62 (95,4%) / 10,0 [5,0; 15,5]	35 (100%) / 10,0 [5,0; 20,0]
Сахарный диабет, n (%)	11 (16,9%)	4 (11,4%)
Ко-во пациентов с имплантированными стентами	55 (84,6%)	28 (80%)
Число стентов у одного пациента	2,04 $\pm$ 1,5	2,25 $\pm$ 2,0
Курение, n (%)	27 (41,5%)	19 (54,3%)
Продолжительность курения, лет	30,8 $\pm$ 12,3	29,8 $\pm$ 11,4
Количество сигарет в сутки, штук	18,04 $\pm$ 10,25	25,40 $\pm$ 13,60*
Индекс массы тела, кг/м ²	29,9 $\pm$ 4,7	31,0 $\pm$ 4,8
Окружность талии, см	100,0 $\pm$ 17,0	105,0 $\pm$ 11,1
Лица с ожирением, n (%)	32 (49,2%)	20 (57,1%)
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,6]	5,8 [5,2; 6,8]
Общий холестерин, ммоль/л	4,60 [3,85; 5,95]	4,65 [4,19; 5,68]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,6]	1,8 [1,2; 2,5]
Креатинин, мкмоль/л	91,0 [80,0; 104,0]	97,0 [84,5; 105,5]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	73,0 [61,0; 85,0]	73,0 [65,5; 86,0]

Показатели	Площадь под кривой (AUC), U		Агрегация (AU)		Скорость агрегации (AU/min)	
	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2
ASPI-test	16,0 [12,5; 23,0]	52,0 [36,5; 70,5]***	38,3 [28,9; 48,2]	113,6 [89,8; 148,7]***	5,1 [4,2; 5,6]	12,7 [9,9; 17,0]***
ADP-test	33,0 [22,0; 49,0]	48,0 [35,0; 62,5]**	58,3 [44,1; 81,6]	81,0 [61,9; 113,8]*	7,5 [5,8; 11,1]	11,1 [8,0; 15,7]**
TRAP-test	87,0 [71,5; 107,5]	95,5 [77,0; 110,0]	150,0 [116,3; 180,8]	152,7 [127,9; 182,3]	22,1 [16,4; 28,1]	22,7 [19,1; 27,9]

Таблица 2.
Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на АСК

Примечание:

* – достоверные отличия между исследуемыми группами, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ниям спонтанной агрегации тромбоцитов (TRAP-test). При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации слабой силы между значениями ASPI-test и полом ($R_s = 0,24$; $p < 0,05$) и количеством выкуриваемых сигарет ($R_s = 0,28$; $p < 0,05$). Не выявлено связей между значениями ASPI-test и возрастом пациентов, ФК стенокардии и ФК ХСН, продолжительностью ИБС и АГ, наличием и количеством стентов и биохимическими показателями крови.

В таблице 3 представлены данные общего анализа крови и морфометрические показатели тромбоцитов в подгруппах с разным ответом на АСК.

Как видно из таблицы 3, в подгруппе с недостаточным ответом на АСК отмечались более высокие значения СОЭ и MPV. При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации слабой силы между значениями ASPI-test и СОЭ ($R_s = 0,28$; $p = 0,0052$), количеством лейкоцитов ($R_s = 0,28$; $p < 0,01$), количеством тромбоцитов ($R_s = 0,21$; $p < 0,05$), а также ассоциации умеренной силы между значениями ASPI-test и морфометрическими показателями тромбоцитов, такими как MPV ($R_s = 0,38$; $p < 0,0001$), PCT ($R_s = 0,31$; $p < 0,01$) и P-LCR ($R_s = 0,3$; $p < 0,05$).

Как видно из таблицы 4, у пациентов с недостаточным ответом на АСК отмечались более высокие значения эндотелина-1, ФВ и СРБ, по сравнению с группой с достаточным ответом на АСК. При проведении корреляционного анализа выявлены слабые ассоциации между значениями ASPI-test и уровнем СРБ ($R_s = 0,20$; $p < 0,05$), и умеренной силы связи между значениями ASPI-test и уровнем эндотелина-1 ($R_s = 0,47$; $p < 0,001$), и ФВ ($R_s = 0,46$; $p < 0,01$). Также выявлены умеренные ассоциации между уровнем СРБ и эндотелином-1 ($R_s = 0,32$; $p < 0,05$), уров-

Таблица 3.
Данные общего анализа крови и морфометрические показатели тромбоцитов в подгруппах с разным ответом на АСК

Примечание:

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * – достоверные отличия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Показатели/подгруппы	ПГ1	ПГ2
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	7,2 [5,9; 8,8]	8,1 [6,3; 9,2]
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	226,0 [190,0; 249,5]	224,0 [191,5; 293,5]
MPV, фл	8,9 [7,8; 10,5]	9,8 [8,8; 10,9]*
PDW, %	12,7 [11,7; 13,9]	12,4 [11,7; 14,2]
PCT, %	0,198 [0,149; 0,251]	0,220 [0,170; 0,275]
P-LCR, %	28,8 [23,1; 33,6]	31,6 [26,0; 34,9]
СОЭ, мм/ч	10,0 [6,0; 20,0]	15,0 [8,0; 20,5]*

нем СРБ и количеством выкуриваемых сигарет ($R_s = 0,31$; $p < 0,05$), между уровнем ФВ и CD40L ($R_s = 0,3$; $p < 0,05$).

При построении модели логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на АСК: мужской пол (ОШ 4,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7–12,9, $p < 0,01$), курение 20 и более сигарет в сутки (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,01–5,6, $p < 0,05$), высокие значения MPV (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–6,0, $p < 0,05$), высокие значения эндотелина-1 (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,01–2,01, $p < 0,05$), высокие значения СРБ (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,1–6,2, $p < 0,05$).

Таким образом, среди пациентов со ССН с недостаточным ответом на АСК преобладают мужчины, выкуривающие большее количество сигарет, имеющие тромбоциты с большим MPV, у них отмечаются признаки системного воспаления (высокие уровни СРБ и СОЭ), признаки дисфункции эндотелия (высокие уровни эндотелина-1 и ФВ в плазме крови).

При оценке клинических факторов, влияющих на эффективность, чаще всего указываются такие факторы, как возраст, избыточный вес, курение, гиперхолестеринемия, физические нагрузки, стресс [1, 3, 6, 12]. В нашем исследовании курение 20 и более сигарет в сутки также оказывало значимый эффект на величину ASPI-test (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,01–5,6, $p < 0,05$). Мы также обнаружили, что эффективность препарата связана с полом: у мужчин в нашей работе недостаточный ответ на АСК встречался чаще, чем у женщин. В литературных данных имеются противоречивые данные о влиянии пола на аспиринорезистентность, одни авторы сообщают о большей распространенности аспиринорезистентности среди женщин [13], другие – о большей распространенности среди мужчин [14], или среди мужчин, но не только с нестабильной стенокардией напряжения [12]. Наши результаты могут быть обусловлены тем, что среди курящих лиц преобладали мужчины, курила только 1 женщина, а курение ослабляет эффект АСК.

Стандартным показателем, характеризующим размер тромбоцитов, является их средний объем (MPV), который определяется в ходе рутинного анализа крови в современных гематологических анализаторах. Тромбоциты с большим показателем MPV содержат больше адгезивных рецепторов, больше секреторных гранул и обладают повышенной способностью к агрегации [15, 16]. Увеличение MPV может быть ассоциировано с повышенной продукцией и оборотом тромбоцитов (platelet turnover effect) [17]. Согласно данным литературы у пациентов как при острых, так и при стабильных формах ИБС наблюдается увеличение значений MPV по сравнению со здоровыми лицами [12, 18, 19].

Согласно данным литературы МРV выше 9,1 фл являлся отрезной точкой при неблагоприятном прогнозе [19]. Во многих работах была продемонстрирована взаимосвязь повышения МРV с развитием тромботических осложнений [16, 18, 19]. В нашем исследовании в подгруппе с недостаточным ответом на АСК преобладали пациенты с МРV больше 9,1 фл (24 против 30 в ПГ1, $p = 0,037$ по точному тесту Фишера), что может быть одним из факторов развития резистентности к АСК.

Согласно данным литературы тромбоциты оказывают множество проатерогенных эффектов и связывают в единые реакции гемостаз, иммунную систему и воспаление при атеросклерозе и атеротромбозе [20]. Существует мнение, что воспаление может быть причиной возникновения резистентности к терапии антиагрегантами [20, 21]. Как известно, АСК в малых дозах воздействует на циклооксигеназу-1 тромбоцитов. Циклооксигеназа-2, вырабатываемая макрофагами, требует больших доз АСК для подавления активности, поэтому в макрофагах сохраняется синтез тромбоксана А2. При воспалении эта реакция усиливается, что в ряде случаев может обеспечивать развитие аспиринорезистентности [21]. В нашем исследовании в группе пациентов с недостаточным ответом на АСК отмечались более высокие значения СОЭ в общем анализе крови, более высокие уровни СРБ в крови, наличие ассоциаций между значениями ASPI-test и уровнем лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ. Все это указывает на наличие системного воспаления у данной категории пациентов, что подтверждает гипотезу о влиянии воспалительных процессов на развитие аспиринорезистентности.

В развитии тромботических осложнений взаимодействуют, как минимум, три компонента: эндотелий сосудов, тромбоциты и ферментные системы плазмы. Дисфункция эндотелия является одним из ранних маркеров сосудистых нарушений и играет значимую роль в развитии атеротромбоза. Кроме того, эндотелий играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [15, 22]. Интактный неактивный эндотелий не взаимодействует с тромбоцитами. Хронический дефицит оксида азота потенцирует активацию окислительного стресса, повышение адгезии моноцитов к эндотелию,

Показатели/подгруппы	ПГ1	ПГ2
CD40L, пг/мл (n = 28/19)	182,6 [139,6; 220,0]	227,6 [172,9; 247,1]
P-селектин нг/мл (n = 28/19)	2,1 [1,3; 4,1]	1,6 [1,0; 4,1]
Эндотелин-1, пг/мл (n = 28/19)	2,6 [1,7; 3,9]	3,9 [2,6; 5,3]*
ФВ, нг/мл (n = 28/19)	160,2 [118,2; 183,1]	194,0 [157,5; 252,7]*
СРБ, мг/л (n = 65/35)	4,0 [1,5; 5,9]	5,0 [2,5; 11,0]*
Фибриноген, г/л (n = 65/35)	3,5 [2,6; 4,2]	3,8 [3,1; 4,4]

хемотаксис и пролиферацию гладкомышечных клеток. При повреждении эндотелиоцитов в крови повышается уровень эндотелина-1 и уровень ФВ. И эндотелиоциты становятся доступными (адгезивными) для тромбоцитов [23]. Эндотелин-1 обладает протромбогенной активностью. Помимо эндотелина-1 маркером дисфункции эндотелия, характеризующим тромбогенный потенциал сосудистой стенки и плазмы крови, рассматривается ФВ [15, 24]. ФВ является своеобразным мостиком между активированным тромбоцитом и оголенным субэндотелиальным слоем. Высокие концентрации эндотелина-1 и ФВ – косвенный показатель прогрессирования атеросклероза и тромбообразования [25]. Есть работы, в которых показана взаимосвязь дисфункции эндотелия с развитием аспиринорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца [12]. В нашем исследовании выявлены взаимосвязи между значениями ASPI-test и уровнями эндотелина-1 и ФВ, а также между СРБ и уровнем эндотелина-1, что подтверждает взаимосвязь дисфункции эндотелия, системного воспаления между собой и во взаимном их влиянии на возникновение аспиринорезистентности у пациентов со ССН.

Заключение. Проводимая антитромбоцитарная терапия АСК эффективна у 65% пациентов со ССН. У 35% пациентов имеется недостаточный ответ на терапию АСК. Резистентность к АСК многофакторна. Из клинических факторов, снижающих эффективность АСК у пациентов со ССН, является мужской пол и количество выкуриваемых сигарет. Также фактором, снижающим эффективность АСК, является преобладание в крови тромбоцитов с большим показателем МРV, которые более функционально активны. Значимую роль в развитии аспиринорезистентности играют системное воспаление и дисфункция эндотелия.

Конфликт интересов: отсутствует.

Таблица 4.
Маркеры системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с разным ответом на АСК

Примечание:
ФВ – фактор Виллебранда;
* – достоверные отличия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

REFERENCES

1. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W., Gurbel P., Kottke-Marchant K., Kunicki T.J., Pulcinelli F.M., Cerletti C., Rao A.K. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J. Thromb Haemost.*, 2005, vol. 3, no. 6, pp. 1309–1311.
2. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikelboom J.C., van der Bom J.G. Huisman M.V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent

cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Arch Intern Med*, 2007, vol. 167, no. 15, pp. 1593–1599.

3. Puchin'yan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.I. Vy'sokaya ostatochnaya reaktivnost' trombocitov na fone dvoynoy antiagregantnoy terapii, vy'yavlenaya metodom opticheskoy agregometrii, i chastota razvitiya aterotromboticheskikh oslojneniy posle stentirovaniya koronarny'h arteriy u bol'ny'h ishemicheskoy bolezni'y serdca v real'noy klinicheskoy praktike [High residual platelet reactivity

- during dual antiplatelet therapy, detected by optical aggregometry, and the incidence of atherothrombotic complications after stenting of coronary arteries in patients with coronary heart disease in real clinical practice]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2016, vol. 12, no. 4, pp. 385–390. (in Russian).
4. Pronko T.P., Snezhitskiy V.A., Makarova E.A., Avsenko A.A., Kharitonenko T.V. Oso-bennosti trombocitarnogo gemostaza u pacientov s razlichnoj chuvstvitel'nost'yu k antitrombocitarnoy terapii pri stabil'noj stenokardii napryazheniya posle plano-vogo chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva [Features of platelet hemostasis in patients with various sensitivity to antiplatelet therapy in patients with angina pectoris in planned percutaneous coronary intervention]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2017, vol. 15, no. 5, pp. 503–508. (in Russian).
 5. Wisman P.P., Roest M., Asselbergs F.W., de Groot P.G., Moll F.L., van der Graaf Y., de Borst G.J. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, vol. 12, no. 5, pp. 736–747.
 6. Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P., Jamiolkowski J., Debski A., Bekta P., Chmielak Z., Witkowski A. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, vol. 28, no. 5, pp. 383–388. doi: 10.1097/MB0.0000000000000614.
 7. Würtz M. Aspirin in coronary artery disease: an appraisal of functions and limitations. *Dan. Med. J.*, 2015, vol. 62, no. 4, pp. B5011.
 8. Gremmel T., Michelson A.D., Frelinger A.L., Bhatt D.L. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2018, vol. 2, no. 3, pp. 439–449. doi: 10.1002/rth2.12115. eCollection 2018 Jul.
 9. Martynov A.I., Akatova E.V., Uralyeva I.V., Nicolin O.P. True resistance and pseudoresistance to aspirin. *Ration Pharmacother Cardiol*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 301–305.
 10. Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Dotsenko Yu.V., Uchitel I.A., Buryachkovskaya L.I. Individual approach to patients with indication for antiplatelet therapy. What to rely on in choosing the therapy? [Individual approach to patients with indication for antiplatelet therapy. What to rely on in choosing the therapy?]. *Aterotromboz*, 2017, no. 2, pp. 70–80. (in Russian).
 11. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. *Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation* [electronic resource]. Available at: http://www.ecomeds.ru/data/files/catalog/1.%20Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0_07.2007.pdf. (accessed 24.10.2019).
 12. Bobescu E., Covaciu A., Rus H., Radoi M., Badea M., Moga S.N., Benza V., Marceanu L.G. Correlation of cardiovascular risk factors and biomarkers with platelet reactivity in coronary artery disease. *Am. J. Ther.*, 2019, vol. 26, no. 5, pp. 563–569. doi: 10.1097/MJT.0000000000000869.
 13. Larsen S.B., Grove E.L., Neergaard-Petersen S., Würtz M., Hvas A.M., Kristensen S.D. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 5, pp.e0126767. doi: 10.1371/journal.pone.0126767. eCollection 2015.
 14. Winter M.P., Schneeweiss T., Cremer R., Biesinger B., Hengstenberg C., Prüller F., Wallner M., Kolesnik E., von Lewinski D., Lang I.M., Siller-Matula J.M. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*, 2019, vol. 49, no. 6, pp.e13102. doi: 10.1111/eci.13102.
 15. Gelis L.G., Markova I.A., Medvedeva E.A., Shibeko N.A. Diagnosticheskaya rol trombocitov i plazmennyykh faktorov krovi v razvitiy ateroskleroza [Diagnostic role of platelets and plasma blood factors in the development of atherothrombosis]. *Kardiologiya v Belarusi*, 2012, no. 2, pp. 123–134. (in Russian).
 16. Barinov Je. F., Gnilyov A.M., Sulaeva O.N., Kanana N.N., Gatina E.I. Funktsionalnoe sostoyanie trombocitov pri ishemicheskoy bolezni serdca [Functional state of thrombocytes in ischemic heart disease]. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy mediciny*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 278–282. (in Russian).
 17. Mazurov A.V. Oborot trombocitov i aterotromboz [The turnover of platelets, and atherothrombosis]. *Aterotromboz*, 2017, no. 2, pp. 131–141. (in Russian).
 18. Sansanayudh N., Anothaisintawee T., Muntham D., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 175, no. 3, pp. 433–440. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.028.
 19. Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B., Bhatt D.L., Eikelboom J.W., Konkle B., Mohler E.R., Reilly M.P., Berger J.S. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 148–156.
 20. Gromov A.A., Kruchinina M.V., Shvarts YA.SH., Kruchinin V.N., Rykhliitskiy S.V. Sistema gemostaza i aterogeneza [Hemostasis system and atherogenesis]. *Ateroskleroz*, 2016, vol. 12, no. 2, pp. 39–60. (in Russian).
 21. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Rabko A.V., Abdullayeva P.A., Baum V.A., Generalov V.M., Generalov K.V., Kruchinin V.N., Rykhliitskiy S.V., Shuvalov G.V. Aspirinorezistentnost' kak marker riska venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy [Aspirin resistance as a marker of risk of venous thromboembolic complications]. *Ateroskleroz*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 40–54. (in Russian).
 22. Gimbrone M.A. Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2016, vol. 118, no. 4, pp. 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
 23. Rajendran S., Chirkov Y.Y. Platelet hyperaggregability: impaired responsiveness to nitric oxide ("platelet NO resistance") as a therapeutic target. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, vol. 22, no. 3, pp. 193–203. doi: 10.1007/s10557-008-6098-7.
 24. Verigo YA.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko Ye.A., Mamayeva M.G. Faktor Villerbrand i yego rol' v disfunktsii endoteliya pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Willebrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*, 2014, no. 5, pp. 23–28. (in Russian).
 25. Sokolov Ye.I., Grishina T.I., Shtin S.R. Vliyaniye faktora Villerbrand i endotelina-1 na formirovaniye tromboticheskogo statusa pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [The effect of von Willebrand factor and endothelin-1 on the formation of thrombotic status in coronary heart disease]. *Kardiologiya*, 2013, no. 3, pp. 25–30. (in Russian).

Поступила 23.10.2019