



Пронько Т.П.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Особенности тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной чувствительностью к антитромбоцитарной терапии в разные сроки Q-инфаркта миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 01.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: tanya_pronko@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка особенностей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной чувствительностью к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в разные сроки Q-инфаркта миокарда (Q-ИМ).

Материалы и методы. Обследовано 327 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте 31–74 лет, 263 мужчины и 64 женщины, поделенных на подгруппы (ПГ) в зависимости от наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ): ПГ1 – лица с нормальным ответом на ДАТТ, ПГ2 – лица с ВОРТ (со сниженным ответом на ДАТТ). Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации. Агрегометрию, общий анализ крови (ОАК) с тромбоцитарными индексами проводили при поступлении в стационар, через 12–14 дней и 28–30 дней от начала развития ИМ.

Результаты. ВОРТ выявлена исходно у 131 пациента (40,1%), на 12–14-е сутки ИМ – у 160 пациентов (48,9%), на 28–30-е сутки – у 108 пациентов (33,0%). У пациентов с Q-ИМ имеется динамика показателей агрегатограммы. Происходило нарастание значений 2ASPI-test ($p=0,00036$), 2ADP-test ($p=0,000045$) и 2TRAP-test ($p<0,00001$) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения 3ASPI-test, 3ADP-test и 3TRAP-test к 28–30-м суткам ИМ были ниже по сравнению со значениями 2ASPI-test ($p=0,000012$), 2ADP-test ($p<0,00001$) и 2TRAP-test ($p<0,00001$), а значения 3TRAP-test были выше по сравнению со значениями 1TRAP-test ($p<0,00001$). По данным ОАК исходно в ПГ2 было выше количество тромбоцитов ($p=0,0003$), выше значения тромбокрита (PCT) ($p=0,0009$) по сравнению с ПГ1. На 12–14-е сутки ИМ в ПГ2 количество лейкоцитов ($p=0,007$), тромбоцитов ($p=0,00008$) было выше, значения ширины распределения тромбоцитов по их объему (PDW) ($p=0,044$), PCT ($p=0,00006$) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ($p=0,0007$) были также выше по сравнению с ПГ1. На 28–30-е сутки ИМ в ПГ2 количество лейкоцитов ($p=0,0015$), тромбоцитов ($p=0,0065$), PCT ($p=0,0065$) и СОЭ ($p=0,0003$) были выше по сравнению с ПГ1.

Заключение. У пациентов с Q-ИМ в динамике происходило увеличение общего количества тромбоцитов, увеличение общего объема тромбоцитов (MPV), увеличение PCT и уменьшение PDW. Выявлены ассоциации показателей агрегатограммы

с количеством тромбоцитов, лейкоцитов, тромбокритом, PDW и СОЭ. В подгруппе с низкой эффективностью ДАТТ были большие количества тромбоцитов и лейкоцитов, выше значения тромбокрита и СОЭ по сравнению с подгруппой с нормальным ответом на ДАТТ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность, тромбоцитарные индексы

Pronko T.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Features of Platelet Hemostasis in Patients with Various Sensitivity to Anti-Platelet Therapy in Different Terms of Q-wave Myocardial Infarction

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 01.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: tanya_pronko@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the features of platelet hemostasis in patients with different sensitivity to dual antiplatelet therapy (DAPT) at different terms of Q-myocardial infarction (Q-MI).

Materials and methods. The study included 327 patients with acute Q-MI aged 31–74 years, 263 men and 64 women, divided into subgroups (SG) depending on the presence of high residual platelet reactivity (HRPR): SG1 – persons with a normal response to DAPT, SG2 – persons with HRPR (with reduced response to DAPT). Platelet aggregation was assessed on a Multiplate impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers. The platelet aggregation, a blood test with a study of platelet morphometric parameters were performed upon admission to the hospital, after 12–14 days and after 28–30 days from the onset of MI.

Results. HRPR was detected initially in 131 patients (40.1%), during the second examination – in 160 patients (48.9%), during the third – in 108 patients (33.0%). Patients with Q-MI have dynamics of changes in aggregation parameters. The values of 2ASPI-test ($p=0.00036$), 2ADP-test ($p=0.000045$) and 2TRAP-test ($p<0.00001$) was higher on days 12–14 of MI compared with the initial data. The values of 3ASPI-test, 3ADP-test and 3TRAP-test by 28–30 days of MI were lower compared to the values of 2ASPI-test ($p=0.000012$), 2ADP-test ($p<0.00001$) and 2TRAP-test ($p<0.00001$). The 3TRAP-test values were higher compared to 1TRAP-test values ($p<0.00001$). Initially the number of platelets was higher ($p=0.0003$), and the platelet crit (PCT) values were higher ($p=0.0009$) in SG2 compared to those with SG1. On the 12–14th day of MI in SG2, the number of leukocytes ($p=0.007$), the number of platelets ($p=0.00008$) were higher, the values of platelet distribution width (PDW) ($p=0.044$), PCT ($p=0.00006$) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($p=0, 0007$) were also higher compared to those in SG1. On the 28–30th day of MI in SG2, the number

of leukocytes ($p=0.0015$), the number of platelets ($p=0.0065$) were higher, PCT ($p=0.0065$) and ESR ($p=0.0003$) values were also higher, compared to those with SG1.

Conclusion. There was an increase in the total number of platelets, an increase in the mean platelet volume (MPV), an increase in PCT and a decrease in PDW in patients with Q-MI in dynamics. Associations of aggregation parameters with platelet count, leucocytes count, thrombocrit, PDW and ESR were revealed. The subgroup with low DAPT efficacy had higher platelet and leukocyte counts, higher PCT and ESR than the subgroup with normal response to DAPT.

Keywords: myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance, platelet indices

■ ВВЕДЕНИЕ

В развитии атеротромбоза и тромботических осложнений ведущую роль играет гиперкоагуляционный синдром, триггером которого в значительной степени является увеличение активности тромбоцитов [1]. Тромбоциты способны вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами, образуя важную связь между воспалением и атеросклерозом [2]. Они играют значительную роль в инициации и развитии атеросклеротического повреждения и во многих случаях являются важнейшим патогенетическим механизмом кардиальных осложнений [3]. Поэтому двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) занимает ключевую роль в лечении пациентов с Q-инфарктом миокарда (Q-ИМ) в соответствии с Европейскими рекомендациями [4]. Однако имеется проблема вариабельности ответов как на клопидогрел [5], так и на ацетилсалициловую кислоту (АСК) [6], что может проявляться высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ).

Об эффективности ДАТТ и наличии ВОРТ мы можем судить по результатам агрегометрии. Одним из современных методов является импедансная агрегометрия (Multiplate test) [7]. В основе данного метода лежит измерение изменения электрического импеданса при агрегации тромбоцитов в цельной крови на плоских микроэлектродах. Метод не требует центрифугирования, т. е. проводится на интактных тромбоцитах в присутствии всех других клеток на поверхности, что максимально близко к процессу агрегации *in vivo*. В качестве антикоагулянта вместо цитрата используется гирудин, антикоагулянтное действие которого связано с непосредственной нейтрализацией тромбина. Интерпретация результатов импедансной агрегометрии аналогична оптической [7]. Современные гематологические анализаторы позволяют определять не только количество тромбоцитов в периферической крови, но их морфометрические характеристики, которые отражают оценку функциональной активности тромбоцитов и их тромбогенности [8, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной чувствительностью к антитромбоцитарной терапии в разные сроки Q-инфаркта миокарда.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 327 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, 263 мужчины и 64 женщины, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из них 30 человек (9,2%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 99 человек (30,3%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного ЧКВ, 198 пациентам (60,5%) было выполнено первичное ЧКВ.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ с подъемом сегмента ST не более 2-дневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ без подъема сегмента ST, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $180 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сут, клопидогрел: нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), фондапаринукс, аторвастатин – нагрузочная доза 80 мг с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводились при поступлении в стационар (через не менее 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12–14 и 28–30 дней от начала ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13.01.2016.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, электрокардиография, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Trp-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (BOPT) при приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, BOPT при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [10].

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, показатель, отражающий соотношение общего объема

тромбоцитов к плазме крови, проводили цитопроточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Японии.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы Statistica 10.0. Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для выявления динамики изменений количественных показателей внутри каждой группы использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием W-критерия Вилкоксона (с поправкой Бонферрони для р-значений). При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена клиническая характеристика исследуемых пациентов.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда
Table 1
Clinical characteristics of patients with myocardial infarction

Показатели	Пациенты, n=327
Возраст, лет	58,0 [51,0; 65,0]
Локализация ИМ (передний / задний*), n (%)	142 (43,4%) / 185 (56,6%)
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 2,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	43 (13,1%)
АГ, n (%) / продолжительность (лет)	314 (96%) / 5,0 [1,0; 10,0]
Сахарный диабет, n (%)	38 (11,6%)
Курение, n (%)	215 (65,7%)
Продолжительность курения, лет	31,0 [24,0; 40,0]
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [15,0; 30,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 [25,2; 31,0]
Окружность талии, см	99,0 [93,0; 106,0]
Лица с ожирением	108 (33,0%)
Тропонин, нг/л	6,2 [1,0; 12,3]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,0]
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 [5,2; 7,6]
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [78,0; 98,0]
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	81,0 [70,0; 92,0]

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, * «задний» инфаркт миокарда включает в себя нижние и заднебазальные инфаркты.

Как видно из табл. 1, самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний среди исследуемых лиц были артериальная гипертензия (96,0%), гиперхолестеринемия (76,5%), курение (65,7%), отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (58,7%).

Согласно инструкции по работе на приборе Multiplate, при приеме АСК отрезная точка показателя AUC агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогрела – ниже 50 U [10]. Частота встречаемости БОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в табл. 2.

В зависимости от результатов агрегометрии для дальнейшего анализа пациенты были поделены на 2 подгруппы: первая подгруппа (ПГ1) – лица с нормальным ответом на ДАТТ, вторая (ПГ2) – лица с БОРТ (со сниженным ответом на ДАТТ). Как видно из табл. 2, в зависимости от сроков исследования количество пациентов в подгруппах было разным.

В табл. 3 представлены данные агрегометрии в исследуемых подгруппах.

Гипотеза о существовании различий между повторными измерениями показателей ASPI-test, ADP-test, TRAP-test в общей группе была проверена с помощью критерия Фридмана (40,1, $p < 0,00001$; 31,2, $p < 0,00001$; 102,3, $p < 0,00001$, соответственно; число степеней свободы для критерия Фридмана $df=2$). Как видно из табл. 3, при попарном сравнении показателей в общей группе значения 2ASPI-test ($p=0,00036$), 2ADP-test ($p=0,000045$) и 2TRAP-test ($p < 0,00001$) нарастали к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем к 28–30-м суткам снижались показатели 3ASPI-test ($p=0,000012$), 3ADP-test ($p < 0,00001$) и 3TRAP-test ($p < 0,00001$) по сравнению с данными второго измерения. Значения 3TRAP-test ($p < 0,00001$) были выше по сравнению с исходными значениями.

При анализе показателей агрегатограммы между ПГ1 и ПГ2 получены достоверные отличия по всем исследуемым показателям в разные сроки ИМ (табл. 3).

Таблица 2
Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с Q-инфарктом миокарда

Table 2
The incidence of high residual platelet reactivity in patients with Q-myocardial infarction

БОРТ	Общая группа
ASPI-test 1	92 (28,1%)
ADP-test 1	80 (24,5%)
ASPI+ADP 1	41 (12,5%)
Всего БОРТ 1	131 (40,1%)
ASPI-test 2	130 (39,8%)
ADP-test 2	90 (27,5%)
ASPI+ADP 2	60 (18,3%)
Всего БОРТ 2	160 (48,9%)
ASPI-test 3	88 (26,9%)
ADP-test 3	52 (15,9%)
ASPI+ADP 3	32 (9,8%)
Всего БОРТ 3	108 (33,0%)

Таблица 3
Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию
Table 3
Parameters of impedance aggregometry in subgroups with different responses to dual antiplatelet therapy

Показатели	Общая группа	ПГ1	ПГ2
ASPI-test 1	19,0 [12,0; 34,0]	14,0 [8,0; 20,0]	45,0 [25,0; 75,0]****
ASPI-test 2	27,0 [19,0; 41,0]&&&	20,0 [16,0; 24,0]	42,0 [32,0; 58,0]****
ASPI-test 3	23,0 [17,0; 31,0]\$\$\$	19,0 [15,0; 23,0]	38,0 [32,0; 49,0]****
ADP-test 1	30,5 [20,0; 49,0]	23,0 [15,0; 32,0]	54,0 [37,0; 63,0]****
ADP-test 2	36,0 [27,0; 53,0]&&&&	28,0 [22,0; 35,0]	53,0 [40,5; 67,0]****
ADP-test 3	30,0 [22,0; 43,0]\$\$\$\$	24,0 [19,0; 32,0]	49,0 [38,0; 62,5]****
TRAP-test 1	77,0 [58,0; 98,0]####	68,0 [50,0; 86,0]	90,0 [75,0; 111,0]****
TRAP-test 2	99,0 [82,0; 116,0]&&&&	90,0 [74,0; 108,0]	108,0 [93,0; 126,0]****
TRAP-test 3	91,0 [73,0; 107,0]\$\$\$\$	84,0 [68,0; 96,0]	105,0 [89,0; 119,0]****

Примечания: & – достоверные различия между первым и вторым измерениями, где &&& – p<0,001; &&&& – p<0,0001; \$ – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где \$\$\$ – p<0,001; \$\$\$\$ – p<0,0001; # – достоверные различия между первым и третьим измерениями, где #### – p<0,0001; * – достоверные различия между ПГ1 и ПГ2, где **** – p<0,0001.

Таблица 4
Данные общего анализа крови и морфометрические показатели тромбоцитов у пациентов с Q-инфарктом миокарда
Table 4
Complete blood count data and platelet morphometric parameters in patients with Q-myocardial infarction

Показатели / время исследования	Исходно	12–14-е сутки	28–30-е сутки	Критерий Фридмана, p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,5 [8,5; 12,5]####	7,6 [6,5; 9,0]&&&&	7,4 [6,3; 8,7]\$	194,0 p<0,00001
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,7 [4,4; 5,1]	4,7 [4,3; 5,0]&&&&	4,7 [4,3; 5,0]\$\$	23,5 p=0,00001
Гемоглобин, г/л	149,0 [138,0; 161,0]####	144,0 [134,0; 153,0]&&&&	145,0 [133,0; 152,0]	59,3 p<0,00001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	213,0 [177,0; 252,0]####	287,0 [238,0; 339,0]&&&&	253,0 [211,0; 300,0]\$\$\$\$	215,0 p<0,00001
MPV, фл	4,7 [4,1; 5,9]####	9,9 [9,2; 10,6]&&&&	10,3 [9,8; 11,1]\$\$\$\$	389,0 p<0,00001
PDW, %	18,3 [17,6; 18,7]####	11,4 [10,1; 12,7]&&&&	11,3 [10,3; 12,6]	351,0 p<0,00001
PCT, %	0,1 [0,08; 0,12]####	0,29 [0,24; 0,35]&&&&	0,26 [0,23; 0,31]\$\$\$\$	372,0 p<0,00001
СОЭ, мм/ч	11,0 [6,0; 20,0]####	20,0 [13,0; 32,0]&&&&	17,0 [11,0; 24,0]\$\$\$\$	120,7 p<0,00001

Примечания: & – достоверные различия между первым и вторым измерениями, где &&&& – p<0,0001; \$ – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где \$ – p<0,05; \$\$ – p<0,01; \$\$\$\$ – p<0,0001; # – достоверные различия между первым и третьим измерениями, где #### – p<0,0001; число степеней свободы для критерия Фридмана df=2; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

В табл. 4 представлены данные общего анализа крови и тромбоцитарных индексов в динамике у пациентов с Q-ИМ.

Гипотеза о существовании различий между повторными измерениями показателей общего анализа крови была проверена с помощью критерия Фридмана (табл. 4). Как видно из табл. 4, у пациентов с Q-ИМ получены достоверные различия для всех исследуемых показателей в динамике. При попарном сравнении на 12–14-е сутки ИМ происходило снижение количества лейкоцитов ($p < 0,0001$) и эритроцитов ($p = 0,000021$), гемоглобина ($p < 0,0001$), PDW ($p < 0,0001$), нарастание СОЭ ($p < 0,0001$), PCT ($p < 0,0001$), MPV ($p < 0,0001$) и количества тромбоцитов ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными данными, а в последующем к 28–30-м суткам ИМ снижалось количество лейкоцитов ($p = 0,036$), тромбоцитов ($p < 0,0001$), эритроцитов ($p = 0,0025$), PCT ($p < 0,0001$), СОЭ ($p < 0,0001$) и увеличивалось MPV ($p < 0,0001$) по сравнению с данными второго измерения. На 28–30-е сутки ИМ количество лейкоцитов ($p < 0,0001$) было ниже, количество тромбоцитов ($p < 0,0001$) – выше, значения MPV ($p < 0,0001$), PCT ($p < 0,0001$) и СОЭ ($p < 0,0001$) – выше, значения PDW ($p < 0,0001$) и гемоглобина ($p < 0,0001$) – ниже по сравнению с исходными данными в 1–2-е сутки ИМ.

При корреляционном анализе в общей группе пациентов с Q-ИМ исходно выявлены ассоциации между ASPI-test1 и общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,16$; $p = 0,0045$), PCT ($R_s = 0,2$; $p = 0,0004$), между ADP-test1 и общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,16$; $p = 0,0045$), PCT ($R_s = 0,2$; $p = 0,0004$). Также выявлены ассоциации между TRAP-test1 и общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,43$; $p < 0,000001$), PCT ($R_s = 0,39$; $p < 0,000001$), PDW ($R_s = 0,19$; $p = 0,00103$).

Через 14 дней от начала развития ИМ выявлены следующие ассоциации: между ASPI-test2 и СОЭ ($R_s = 0,17$; $p = 0,0019$), общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,15$; $p = 0,009$), общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,16$; $p = 0,0048$), PCT ($R_s = 0,17$; $p = 0,0027$), PDW ($R_s = 0,14$; $p = 0,017$); между ADP-test2 и СОЭ ($R_s = 0,23$; $p = 0,000036$), общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,16$; $p = 0,005$), общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,25$; $p = 0,000006$), PCT ($R_s = 0,26$; $p = 0,000003$), PDW ($R_s = 0,14$; $p = 0,017$). Также выявлены ассоциации между TRAP-test2 и СОЭ ($R_s = 0,13$; $p = 0,021$), общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,21$; $p = 0,0002$), общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,44$; $p < 0,000001$), PCT ($R_s = 0,4$; $p < 0,000001$).

Через 30 дней от начала развития ИМ выявлены следующие ассоциации: между ASPI-test3 и общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,19$; $p = 0,0017$), PCT ($R_s = 0,14$; $p = 0,029$); между ADP-test3 и СОЭ ($R_s = 0,15$; $p = 0,012$), общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,16$; $p = 0,008$), общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,21$; $p = 0,0005$), PCT ($R_s = 0,24$; $p = 0,00015$). Также выявлены ассоциации между TRAP-test3 и общим количеством лейкоцитов ($R_s = 0,18$; $p = 0,004$), общим количеством тромбоцитов ($R_s = 0,46$; $p < 0,000001$), PCT ($R_s = 0,48$; $p < 0,000001$).

В табл. 5 представлены данные общего анализа крови и тромбоцитарных индексов в динамике у пациентов с Q-ИМ в зависимости от эффективности ДАТТ.

Как видно из табл. 5, исходно в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ (ПГ2) было выше количество тромбоцитов ($p = 0,0003$) и выше были значения PCT ($p = 0,0009$) по сравнению с ПГ1. На 12–14-е сутки ИМ в ПГ2 количество лейкоцитов ($p = 0,007$), тромбоцитов ($p = 0,00008$) было выше, значения PDW ($p = 0,044$), PCT ($p = 0,00006$) и СОЭ ($p = 0,0007$) были также выше по сравнению с ПГ1. На 28–30-е сутки ИМ в ПГ2 количество лейкоцитов ($p = 0,0015$), тромбоцитов ($p = 0,0065$) было выше, значения PCT ($p = 0,0065$) и СОЭ ($p = 0,0003$) были также выше по сравнению с ПГ1.

Таблица 5

Данные общего анализа крови и морфометрические показатели тромбоцитов в подгруппах с разным ответом на двойную антитромбоцитарную терапию

Table 5

Complete blood count data and platelet morphometric parameters in subgroups with different responses to dual antiplatelet therapy

Показатели	ПГ1 исходно	ПГ2 исходно	ПГ1 12–14-е сутки	ПГ2 12–14-е сутки	ПГ1 28–30-е сутки	ПГ2 28–30-е сутки
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,3 [8,4; 12,2]	10,8 [8,7; 12,8]	7,3 [6,2; 8,5]	8,0 [6,7; 9,5]**	7,2 [6,2; 8,5]	7,8 [6,6; 9,4]**
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,8 [4,5; 5,1]	4,7 [4,3; 5,0]	4,6 [4,2; 5,0]	4,7 [4,4; 5,0]	4,7 [4,3; 5,0]	4,7 [4,4; 5,0]
Гемоглобин, г/л	150,0 [140,0; 161,0]	146,0 [135,0; 160,0]	144,0 [134,0; 155,0]	144,0 [135,0; 152,0]	144,0 [133,0; 152,0]	145,0 [133,0; 153,0]
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	206 [174,0; 238,0]	224,0 [186,0; 273,0]***	270,0 [229,0; 321,0]	312,0 [252,0; 368,0]****	245,0 [209,0; 292,5]	269,5 [224,0; 325,0]**
MPV, фл	4,7 [4,1; 5,9]	4,7 [4,1; 5,9]	9,8 [9,3; 10,4]	9,9 [9,2; 10,7]	10,4 [9,9; 11,1]	10,2 [9,7; 11,1]
PDW, %	18,3 [17,8; 18,8]	18,3 [17,4; 18,7]	11,1 [10,0; 12,6]	11,8 [10,4; 13,0]*	11,4 [10,3; 12,6]	11,2 [10,0; 12,5]
PCT, %	0,1 [0,08; 0,12]	0,11 [0,09; 0,14]***	0,28 [0,23; 0,32]	0,31 [0,26; 0,36]****	0,26 [0,23; 0,29]	0,28 [0,24; 0,33]*
СОЭ, мм/ч	10,0 [5,0; 20,0]	14,0 [7,0; 20,0]	19,0 [12,0; 30,0]	25 [14,0; 37,0]***	15,0 [10,0; 22,0]	18,0 [14,0; 30,0]***

Примечания: * достоверные различия между ПГ1 и ПГ2, где * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Согласно данным литературы, ВОРТ при приеме АСК при остром коронарном синдроме (ОКС) встречается в широком диапазоне – от 1% до 55% [11]. В нашем исследовании исходно недостаточный ответ на АСК был у 28,1% пациентов, что несколько выше результатов западных коллег, где частота ВОРТ на АСК при ОКС колебалась 11 – 12% [12, 13]. Однако есть работы, в которых частота встречаемости ВОРТ на АСК сопоставима с нашими данными – 26% и 33% [14, 15]. Что касается частоты встречаемости ВОРТ при приеме ингибиторов рецепторов P2RY12 тромбоцитов, то она зависит от вида назначаемого лекарственного средства. При назначении тикагрелора и прасургрела она встречается в 0–3% и 3–15% соответственно [5, 16, 17]. При назначении клопидогрела частота его низкой эффективности у пациентов с ОКС исходно была от 29,5% [18] до 40,7% [19], что даже несколько выше по сравнению с нашими данными (24,5%).

В нашем исследовании мы выявили динамику частоты встречаемости ВОРТ на ДАТТ. Динамику активности тромбоцитов и повышение спонтанной агрегации тромбоцитов в течение 14 дней – 1 месяца после ИМ по сравнению с исходными значениями наблюдали и другие авторы [20–24].

Согласно литературным данным, отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью [8, 9]. В результате активации тромбоцитов их дискоидная форма меняется на сферическую, появляются псевдоподии, что ведет к увеличению размеров клетки, при этом увеличивается показатель MPV в общем анализе

крови. В нашем исследовании мы не обнаружили различий в размерах тромбоцитов в подгруппах с разным ответом на ДАТТ.

В нашем исследовании исходно отмечаются низкие значения MPV, но в дальнейшем значения MPV увеличиваются и остаются повышенными к 28–30-м суткам ИМ. Подобно нашим данным, есть исследования, показывающие, что уровни MPV могут быть низкими при ОКС [25–27]. Есть работы, описывающие динамику MPV при ОКС. Так, значения MPV снижаются примерно через 3 часа после госпитализации и увеличиваются на 3-и и 7-е сутки у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST [28].

Лейкоциты и воспаление играют важную роль в прогрессировании атеросклероза и дестабилизации бляшки и могут приводить к тромботическим событиям [27]. Эффективность антитромбоцитарной терапии может также модулироваться выраженностью воспалительных реакций и количеством лейкоцитов [29]. В нашем исследовании у пациентов с недостаточной эффективностью ДАТТ было более высокое количество лейкоцитов и более высокая СОЭ. Мы также выявили ассоциации показателей агрегометрии не только с количеством тромбоцитов и тромбоцитарными индексами, но и с СОЭ и количеством лейкоцитов. Воспаление, сопутствующие изменения в лейкоцитах и тромбоцитах, сопровождающиеся усилением тромбогенности могут объяснить недостаточную эффективность ДАТТ у пациентов с ОКС.

Дальнейшее изучение метаболических процессов в тромбоцитах и взаимодействующих с ними клетках, связанных с ответной реакцией на АСК и клопидогрел, может привести к обнаружению дополнительных механизмов ВОРТ, что способствует поиску новых методов преодоления данного явления.

■ ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая частота встречаемости ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ) среди пациентов с Q-ИМ: 40,1% исходно, 48,9% через 12–14 дней и 33,0% через 28–30 дней от начала ИМ.
2. У пациентов с Q-ИМ имеется динамика изменений показателей агрегатограммы. Так, происходило нарастание значений 2ASPI-test ($p=0,00036$), 2ADP-test ($p=0,000045$) и 2TRAP-test ($p<0,00001$) к 12–14-м суткам ИМ по сравнению с исходными данными. Значения 3ASPI-test, 3ADP-test и 3TRAP-test к 28–30-м суткам ИМ были ниже по сравнению со значениями 2ASPI-test ($p=0,000012$), 2ADP-test ($p<0,00001$) и 2TRAP-test ($p<0,00001$), а значения 3TRAP-test были выше по сравнению со значениями 1TRAP-test ($p<0,00001$).
3. У пациентов с Q-ИМ в динамике происходило увеличение общего количества тромбоцитов, увеличение общего объема тромбоцитов (MPV), увеличение PCT и уменьшение разброса тромбоцитов по их размерам (PDW).
4. Выявлены ассоциации показателей агрегатограммы с количеством тромбоцитов, лейкоцитов, тромбокритом, PDW и СОЭ.
5. В подгруппе с низкой эффективностью ДАТТ были большие количества тромбоцитов и лейкоцитов, выше значения тромбокрита и СОЭ по сравнению с подгруппой с нормальным ответом на ДАТТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gremmel T., Frelinger A.L., Michelson A.D. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:191–204. doi: 10.1055/s-0035-1564835.
2. Gawaz M.P., Stellos K., Langer H.F. Platelets modulate atherogenesis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):235–242. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02867.x.
3. Lindemann S., Krämer B., Daub K. et al. Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(5):566–573. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282ef7c1e.
4. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J.* 2017;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Warlo E.M.K., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019;17(1):2–9. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
6. Snoep J.D., Hovens M.M.C., Eikenboom J.C.J. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Internal Medicine.* 2007;167(15):1593–1599. doi: 10.1001/archinte.167.15.1593.
7. Orme R., Judge H.M., Storey R. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43(3):311–319. doi: 10.1055/s-0036-1597298.
8. Khaspekova S.G., Shustova O.N., Bodrova V.V. et al. Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis? *Aterotromboz.* 2021;1(1):144–156. (In Russian). doi: 10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156.
9. Handtke S., Thiele T. Large and small platelets – (When) do they differ? *J Thromb Haemost.* 2020;18:1256–1267. doi: 10.1111/jth.14788.
10. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH.* 2007:35.
11. Tantry U.S., Navarese E.P., Bliden K.P., et al. Acetylsalicylic acid and clopidogrel hyporesponsiveness following acute coronary syndromes. *Kardiol Pol.* 2018;76(9):1312–1319. doi: 10.5603/KP.2018.0159.
12. Amsellem M., Manzo-Silberman S., Dillinger J.-G. et al. Predictors of High On-Aspirin Platelet Reactivity in High-Risk Vascular Patients Treated With Single or Dual Antiplatelet Therapy. *The American Journal of Cardiology.* 2015;115:1305–1310. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.012.
13. Winter M.P., Schneeweiss T., Cremer R. et al. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(6):1–9. doi: 10.1111/eci.13102.
14. Dillinger J.G., Saeed A., Spagnoli V. et al. High platelet reactivity on aspirin in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2016;144:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
15. Singh S., de Ronde M.W.J., Creemers E.E. et al. Low miR-19b-1-5p Expression Is Related to Aspirin Resistance and Major Adverse Cardio-Cerebrovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e017120. doi: 10.1161/JAHA.120.017120.
16. Lemesle G., Schurtz G., Bauters C. et al. High on-treatment platelet reactivity with ticagrelor versus prasugrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):931–942. doi: 10.1111/jth.12907.
17. Dai L., Xu J., Jiang Y. et al. Impact of Prasugrel and Ticagrelor on Platelet Reactivity in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:905607. doi: 10.3389/fcvm.2022.905607.
18. Aradi D., Tornyo A., Pintér T. et al. Optimizing P2Y₁₂ Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(11):1061–1070. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
19. Geisler T., Booth J., Tavlaki E. et al. High Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Randomised Controlled Trial Comparing Prasugrel and Clopidogrel. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135037. doi: 10.1371/journal.pone.0135037.
20. Ogurcov P.P., Kochetov A.G., Ljang O.V. et al. Diagnostics of aggregation aspirin resistance in patients with myocardial infarction with secondary prevention of thrombotic complications. *Vestnik RUDN.* 2012;2:116–121. (In Russian)
21. Barinov Je.F., Sulaeva O.N., Kireeva M.A. Dynamics of platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction under pathogenetic therapy. *Vestnik problem biologii i mediciny.* 2012;1(2):29–31. (In Russian)
22. Grinshtejn I.Ju., Savchenko A.A., Grinshtejn Ju.I. et al. Dynamics of changes in hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2016;8(136):36–41. (In Russian). Available at: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-36-41>.
23. Hochholzer W., Ruff Ch.T., Mesa R.A. Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel: insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial. *Thromb Res.* 2016;144:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002.
24. Alfredsson J., Swahn E., Gustafsson K.M., et al. Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Platelets.* 2019;30(5):572–578. doi: 10.1080/09537104.2018.1479519.
25. Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D.P., et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Current Pharmaceutical Design.* 2011;17(1):47–58. doi: 10.2174/138161211795049804.
26. Bolat I., Akgul O., Cakmak H.A. et al. The prognostic value of admission mean platelet volume to platelet count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska.* 2015;74(4): 346–355. doi: 10.5603/KP.a2015.0179.
27. Emre A.R., Yasar K.A., Atakan Y. Relationship between White Blood Count to Mean Platelet Volume Ratio and Clinical Outcomes and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovasc Ther.* 2020;96:25181. doi: 10.1155/2020/9625181.
28. Grabovac Z.S., Baković D., Lozo M. Early changes in platelet size and number in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Angiology.* 2017;26(4):249–252. doi: 10.1055/s-0037-1607048.
29. Mannini L., Marcucci R., Panicia R. et al. Erythrocyte deformability and white blood cell count are associated with aspirin resistance in high-risk vascular patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2006;35(1–2):175–181.