



Аляви А.Л.¹, Ходжанова Ш.И.²✉, Сабиржанова З.Т.³

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

³ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Особенности агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от приема аспирина у пациентов с ишемической болезнью сердца

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Аляви А.Л. – научное руководство, концепция и дизайн исследования; Ходжанова Ш.И. – обзор литературы, подбор и анализ данных; Сабиржанова З.Т. – редактирование.

Подана: 02.07.2022

Принята: 23.01.2023

Контакты: fht-tma@mail.ru

Резюме

Цель. Изучение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от длительности приема ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Материалы и методы. В исследование включены 116 пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения, принимавших стандартную дозу АСК 75 мг/сут в течение различных сроков. Пациенты со стабильной стенокардией напряжения были разделены на 4 группы в зависимости от длительности приема АСК: менее года, от 1 года до 5 лет, более 5 лет. Измерение агрегации тромбоцитов проводилось при помощи лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Алат-2 Биола» с компьютерной обработкой по программе AGGR. В качестве индуктора использовался аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 0,1, 1,0, 5,0 мкмоль/л. В качестве критерия резистентности к АСК использован уровень спонтанной агрегации тромбоцитов $>1,5$ отн. ед., уровень агрегации тромбоцитов с 5,0 мкмоль АДФ $>72\%$ и наличие фазы высвобождения на кривой агрегации тромбоцитов. При этом в 32,6% случаев у пациентов с ИБС, принимающих АСК, наблюдалась аспиринорезистентность.

Результаты. Результаты исследования агрегации тромбоцитов у пациентов, принимавших АСК более 5 лет, показали, что спонтанная агрегация и АДФ-индуцированная агрегация были выше, чем у пациентов с приемом препарата менее 5 лет. Статистически значимые различия наблюдались при сравнении с группой пациентов, принимавших АСК менее года (спонтанная агрегация $1,7 \pm 0,09$ ($p < 0,05$); 0,1 мкм АДФ-индуцированная агрегация $6,58 \pm 0,86$ ($p < 0,05$); 1,0 мкм АДФ-индуцированная агрегация $16,51 \pm 1,63$ ($p < 0,01$); 5,0 мкм АДФ-индуцированная агрегация $58,44 \pm 3,72$ ($p < 0,01$)).

Выводы. Полученные результаты показали, что с увеличением продолжительности приема АСК наблюдалось изменение как спонтанной, так и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов со статистически значимым увеличением.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, спонтанная агрегация тромбоцитов, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, аспиринорезистентность

Alavi A.¹, Khodjanova Sh.²✉, Sabirjanova Z.³

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

³ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Features of Platelet Aggregation Activity Depending on Aspirin Intake in Patients with Coronary Heart Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Alavi A. – scientific supervision, study concept and design; Khodjanova Sh. – literature review, data selection and analysis; Sabirjanova Z. – editing.

Submitted: 02.07.2022

Accepted: 23.01.2023

Contacts: fht-tma@mail.ru

Abstract

Purpose. To study platelet aggregation activity in patients with ischemic heart disease depending on the duration of acetylsalicylic acid (ASA) intake.

Materials and methods. The study included 116 patients with coronary artery disease with stable angina pectoris who were taking a conventional ASA dose of 75 mg/day over different periods. Patients with stable angina pectoris (SAP) were divided into 4 groups according to the duration of ASA intake. Platelet aggregation was measured using a laser platelet aggregation analyzer Alat-2 Biol, with AGGR program computer processing. Adenosine diphosphate (ADP) in concentrations of 0.1, 1.0, 5.0 mmol/l was used as an inductor. The level of spontaneous platelet aggregation >1.5 rel. units, the level of platelet aggregation with 5.0 μ mol ADP >72% and the presence of a release phase on the platelet aggregation curve were used as ASA resistance criterion. At the same time, aspirin resistance was observed in 32.6% of cases in patients with coronary artery disease taking ASA.

Results. The results of the study of patients taking ASA for more than 5 years showed that in such patients both spontaneous and ADP-induced platelet aggregations were higher than in patients taking ASA for less than 5 years. Statistically significant differences were observed when compared with a group of patients taking ASA for less than a year (spontaneous aggregation of 1.7 ± 0.09 ($p < 0.05$), 0.1 μ mol ADP-induced aggregation of 6.58 ± 0.86 ($p < 0.05$), 1.0 μ mol ADP-induced aggregation of 16.51 ± 1.63 ($p < 0.01$), 5.0 μ mol ADP-induced aggregation 58.44 ± 3.72 ($p < 0.01$)).

Conclusion. Thus, the results showed that with increasing ASA intake duration both spontaneous and ADP-induced platelet aggregation alterations were observed with a statistically significant increase.

Keywords: acetylsalicylic acid, coronary heart disease, spontaneous platelet aggregation, ADP-induced platelet aggregation, aspirin resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из важных социальных проблем системы здравоохранения и считается одной из ведущих причин смертности и инвалидности среди населения мира, в частности из-за развития острой ишемии вследствие атеротромбоза. В патогенезе одной из основных клинических форм ишемической болезни сердца – стенокардии – ведущую роль играют нарушения функциональной активности тромбоцитов, что определяет актуальность изучения различных механизмов их адгезии и агрегации. Внешними признаками активации тромбоцитов служат изменение формы, увеличение секреции биологически активных веществ из гранул, усиленная агрегация (АТ). Непосредственными активаторами запуска этих процессов могут служить повышение скорости сдвига, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), коллаген, биогенные амины, которые также вызывают освобождение мощнейшего активатора агрегации – тромбоксана А₂ (ТХА₂) [2].

Одним из медикаментозных подходов к профилактике тромбообразования и развития острой ишемии у пациентов с ИБС является антитромбоцитарная терапия. В настоящее время доказано, что назначение антиагрегантных препаратов для первичной и вторичной профилактики острых сердечно-сосудистых событий является обязательным компонентом фармакотерапии ИБС, оно входит в клинические рекомендации разных уровней [5–7, 12, 20–22]. Ацетилсалициловая кислота (АСК), клиническая эффективность которой доказана многочисленными клиническими исследованиями, остается самым распространенным и доступным препаратом, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [12, 19, 20].

Однако в клинической практике после регулярного приема пациентами аспирина по-прежнему возникают явления тромбоза [18]. Это явление известно как резистентность к аспирину. В последние годы количество доказательств, подтверждающих высокий риск атеротромбоза, увеличивается у лиц, у которых наблюдается низкая реакция на антитромботические препараты. У этой категории пациентов отмечаются случаи сердечно-сосудистых событий – инфаркт миокарда (ИМ), острые нарушения мозгового кровообращения, внезапная смерть [10, 21]. В крупных многоцентровых исследованиях, таких как HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators, 2000), PLATO (A Platelet Inhibition and Patient Outcomes, 2010), комбинированный ROC-анализ (combined receiver operator curve, 2013), было установлено, что недостаточное ингибирование функциональной активности тромбоцитов антиагрегантными препаратами является одной из ведущих причин смертности, развития инфаркта миокарда и тромбоза стента [13].

В настоящее время аспиринорезистентность обычно определяют тогда, когда ожидаемый эффект антиагрегации тромбоцитов не проявляется после того, как пациенты регулярно принимают обычную дозу аспирина, а лабораторные показатели свидетельствуют о том, что активность или скорость накопления тромбоцитов неидеальны, что приводит к повышенному риску сердечно-сосудистых событий [16, 17]. Генри и др. [14] оценили пиковую и минимальную биологическую эффективность от 2 до 24 часов ежедневного приема низких доз АСК у 150 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Измеряли концентрацию светопропускания (LTA), индуцированную 0,5 мг/мл арахидоновой кислоты. Установлено, что аспиринорезистентность появилась у четверти пациентов. Исследование, проведенное на 126 азиатско-индийских пациентах со стабильной ИБС, показало, что у 36% пациентов не



было ответа на аспирин [9]. В систематическом обзоре и метаанализе 65 исследований с участием 10 729 пациентов общая распространенность АР у пациентов с ССЗ, определенная в лаборатории, составила 24,7% (95% ДИ 21,4–28,4). Риск ее был выше у женщин, чем у мужчин, с коэффициентом 1,16 (95% ДИ 0,87–1,54) [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что АР является частым клиническим явлением и может влиять на терапевтическую эффективность.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца, длительно принимавших АСК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании взяты под наблюдение 116 пациентов, которые поступили в кардиологическое отделение Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения (ССН) II или III функциональных классов (ФК). Диагноз ССН устанавливался по Канадской классификации в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [15]. Пациенты с ССН были разделены анамнестически на 4 группы по давности приема АСК: 1-ю группу составили 30 пациентов, принимавших АСК до 1 года; 2-ю группу составил 31 пациент, принимавший АСК от 1 года до 5 лет; в 3-ю группу вошел 31 пациент, принимавший АСК свыше 5 лет; контрольную группу составили пациенты, не получавшие АСК. Средний возраст исследуемых составил $64,9 \pm 0,9$ года, среди них было 55,1% мужчин (63 пациента), 44,8% женщин (53 пациента).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с ИБС.

Все пациенты получали кардиоселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны и статины, что соответствует стандартной терапии ИБС. Исходя из анамнеза, все пациенты, кроме контрольной группы, получали в качестве антиагреганта АСК 75 мг.

Всем пациентам проводили общепринятые обследования (клинические и биохимические анализы крови, ЭКГ, ЭхоКГ).

Исследование агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами цитратной плазме по методу Борна [8] и О'Брайена проводили на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Алат-2 Биола» (Россия) с компьютерной обработкой по программе AGGR. В этом устройстве агрегация тромбоцитов проверяется обычным турбодиметрическим методом, который регистрирует изменения светопропускания сыворотки, обогащенной тромбоцитами (COT). В качестве индукторов агрегации использовали растворы аденозиндифосфата (АДФ) с конечными концентрациями 0,1, 1,0 и 5 мкг/мл. Референсные значения: для спонтанной агрегации – 1,0–1,5 отн. ед., для индуцированной 0,1 мкмоль АДФ – 1,0–2,0 отн. ед., для индуцированной 1,0 мкмоль АДФ – 1,5–5,5 отн. ед., для индуцированной 5 мкмоль АДФ – 25–72%. Также определялись типы (одно- или двухволновая) и обратимость (обратимая или необратимая) кривых агрегации у пациентов с аспиринорезистентностью и без нее. В качестве критерия резистентности к АСК использован уровень спонтанной агрегации тромбоцитов $>1,5$ отн. ед., уровень агрегации тромбоцитов с 5,0 мкмоль АДФ $>72\%$ и наличие фазы высвобождения на кривой агрегации тромбоцитов.

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС
Table 1
Clinical and anamnesic characteristics of patients with coronary heart disease

Показатели	Количество пациентов (n=116)			
	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=31)	3-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=24)
Возраст, лет	60,4±1,68	64,6±1,6	63,0±1,34	60,8±0,69
Пол	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Мужчины, чел.	15 (50)	17 (5,8)	18 (58)	13 (54,3)
Женщины, чел.	15 (50)	14 (45,2)	13 (42)	11 (45,8)
ИМТ				
Ожирение (ИМТ >30)	12 (40)	8 (25,8)	13 (41,9)	8 (33,3)
Вредные привычки				
Курение	11 (36,7)	12 (38,7)	11 (35,5)	8 (33,3)
Основное заболевание				
Стабильная стенокардия напряжения II ФК	22 (73,3)	21 (67,7)	24 (77,4)	20 (64,5)
Стабильная стенокардия напряжения III ФК	8 (10)	10 (32,3)	7 (22,6)	11 (35,5)
Постинфарктный кардиосклероз	8 (26,7)	8 (25,8)	8 (25,8)	6 (24)
Осложнения				
ХСН с сохранной систолической функцией (ФВ >45–55%)	15 (50)	13 (41,9)	19 (61,2)	10 (41,6)
Сопутствующие заболевания				
Гипертоническая болезнь II ст.	20 (66,7)	21 (67,1)	24 (77,4)	16 (66,7)
Сахарный диабет II типа	12 (40)	8 (25,8)	13 (41,9)	8 (33,3)
Лабораторные данные	М±m	М±m	М±m	М±m
Эритроциты (3,9–5,0 ¹⁰ г/л)	4,44±0,17	4,43±0,12	4,43±0,09	4,36±0,09
Тромбоциты (180–320 ¹⁰ г/л)	207±13,03	213±11,9	218±12,2	211±8,2
Холестерин (2,8–5,2 ммоль/л)	4,9±0,2	5,02±0,23	4,7±0,14	4,54±0,2
ЛПНП (2,2–3,38 ммоль/л)	2±0,27	1,52±0,11	1,66±0,12	1,7±0,15
ЛПНОП (0,26–1,04 ммоль/л)	1,03±0,05	1,10±0,05	0,98±0,02	1,02±0,04
ЛПВП (0,9–1,7 ммоль/л)	3,55±0,16	3,55±0,19	3,26±0,12	3,19±0,16
Триглицериды (0,4–1,7 ммоль/л)	0,38±0,05	0,29±0,02	0,33±0,02	0,34±0,30

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Биохимический анализ крови проводили на анализаторе Humaclo^t Duo (Германия) с набором реагентов фирмы Beckman Coulter (Япония). При этом показатели липидного спектра определяли колориметрическим фотометрическим методом, а индекс атерогенности – автоматическим расчетом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS 18.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование продемонстрировало, что все показатели агрегации тромбоцитов были статистически значимо выше у пациентов, не получавших АСК, в контрольной группе, по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, получавшими АСК ($p<0,05$). Также было обнаружено, что показатели агрегации были ниже в 3-й группе лиц с продолжительностью приема АСК более 5 лет по сравнению с контрольной группой, но различия не были статистически значимыми ($p>0,05$).

Из данных, представленных в табл. 2 и 3, следует, что имеются различия между группами с различной продолжительностью приема аспирина в спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В частности, показатели агрегации 1-й группы были самыми низкими по сравнению со 2-й и 3-й группами.

Таблица 2

Параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от продолжительности приема аспирина, $M\pm SD$

Table 2

Parameters of platelet aggregation in patients with coronary heart disease depending on the duration of aspirin intake, $M\pm SD$

Параметры агрегации, отн. ед.	Контрольная группа – не получающие АСК (n=24)	1-я группа – принимающие АСК до 1 года (n=30)	2-я группа – принимающие АСК от 1 года до 5 лет (n=31)	3-я группа – принимающие АСК свыше 5 лет (n=31)
Спонтанная агрегация (1,0–1,5 отн. ед.)	1,96 $\pm$ 0,1	1,44 $\pm$ 0,09 $p<0,001$	1,54 $\pm$ 0,1 $p<0,01$ $p_1>0,05$	1,7 $\pm$ 0,09 $p>0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
0,1 мкМ АДФ (1,0–2,0 отн. ед.)	8,1 $\pm$ 0,98	4,37 $\pm$ 0,73 $p<0,01$	6,06 $\pm$ 0,79 $p<0,05$ $p_1>0,05$	6,58 $\pm$ 0,86 $p>0,05$ $p_1<0,05$ $p_2>0,05$
1,0 мкМ АДФ (1,5–5,5 отн. ед.)	18,97 $\pm$ 1,66	10,73 $\pm$ 1,33 $p<0,001$	14,67 $\pm$ 1,6 $p<0,05$ $p_1>0,05$	16,51 $\pm$ 1,63 $p>0,05$ $p_1<0,01$ $p_2>0,05$

Примечания: p – по сравнению с показателями контрольной группы; p_1 – по сравнению с показателями 1-й группы; p_2 – по сравнению с показателями 2-й группы.

Таблица 3

Параметры 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от продолжительности приема аспирина, $M\pm SD$

Table 3

Parameters of 5.0 μ M of ADP-induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease, depending on the duration of aspirin intake, $M\pm SD$

Параметры агрегации, %	Контрольная группа – не получающие АСК (n=24)	1-я группа – принимающие АСК до 1 года (n=30)	2-я группа – принимающие АСК от 1 года до 5 лет (n=31)	3-я группа – принимающие АСК свыше 5 лет (n=31)
5,0 мкМ АДФ (25–72%)	61,33 $\pm$ 3,71	43,18 $\pm$ 3,56 $p<0,001$	49,72 $\pm$ 3,77 $p<0,05$ $p_1>0,05$	58,44 $\pm$ 3,72 $p>0,05$ $p_1<0,01$ $p_2>0,05$

Примечания: p – по сравнению с показателями контрольной группы; p_1 – по сравнению с показателями 1-й группы; p_2 – по сравнению с показателями 2-й группы.

У пациентов 3-й группы показатели спонтанной агрегации и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были выше, чем у пациентов 1-й и 2-й групп, статистически значимые различия наблюдались по сравнению с пациентами 1-й группы (в 1-й группе спонтанная агрегация – $1,44 \pm 0,09$, $p < 0,05$; 0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация – $4,37 \pm 0,73$, $p_1 < 0,05$; 1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация – $10,73 \pm 1,33$, $p_1 < 0,01$; 5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация – $43,18 \pm 3,56\%$; в 3-й группе спонтанная агрегация – $1,7 \pm 0,09$, $p < 0,05$; 0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация – $6,58 \pm 0,86$, $p_1 < 0,05$; 1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация – $16,51 \pm 1,63$, $p_1 < 0,01$; 5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация $58,44 \pm 3,72\%$ соответственно, $p_1 < 0,01$). Следует отметить, что существенной разницы в агрегации тромбоцитов у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп не наблюдалось.

Доля резистентности к АСК составила 32,6% (30 человек). Из них в третьей группе лиц, получавших АСК более 5 лет, было отмечено значительно больше аспиринорезистентных пациентов, чем во второй группе лиц, получавших АСК до 5 лет (соответственно 54,8% и 29%, $\chi^2 = 4,24$, $p < 0,05$). Также у пациентов в первой группе, получавших АСК до 1 года, частота резистентности была меньше, чем у пациентов третьей группы (13,3% и 54,8% соответственно, $\chi^2 = 11,63$, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты показали, что с увеличением продолжительности приема АСК наблюдалось изменение как спонтанной, так и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов со статистически значимым увеличением ($p < 0,05$), а также отмечалась частота встречаемости пациентов с аспиринорезистентностью.

У пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов изменения наблюдались чаще при спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов в концентрации 5,0 мкмоль АДФ. Также было обнаружено, что часто повышение спонтанной и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов встречалось с необратимыми и одноволновыми типами кривых агрегации. Графические кривые спонтанной и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации у пациентов представлены на рис. 1 и 2.

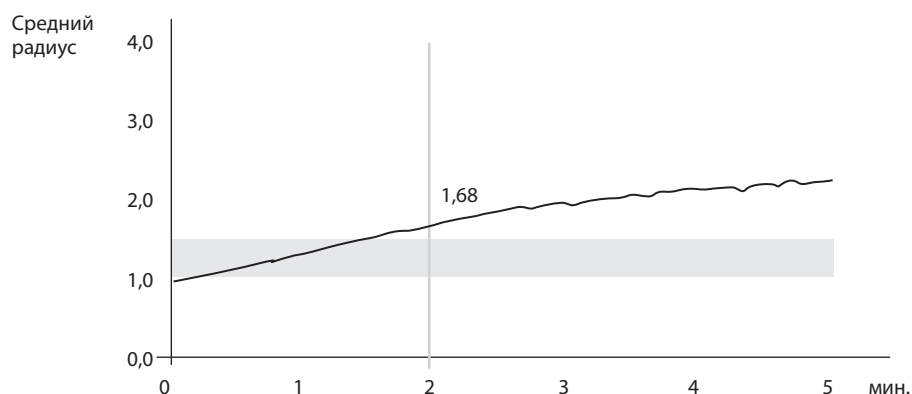


Рис. 1. Спонтанная агрегация тромбоцитов: R-амплитуда кривизны 1,6 отн. ед. Тип кривых – одноволновая необратимая
Fig. 1. Spontaneous platelet aggregation: R-amplitude of the curvature is 1.6 rel. units. The type of curves is single-wave, irreversible

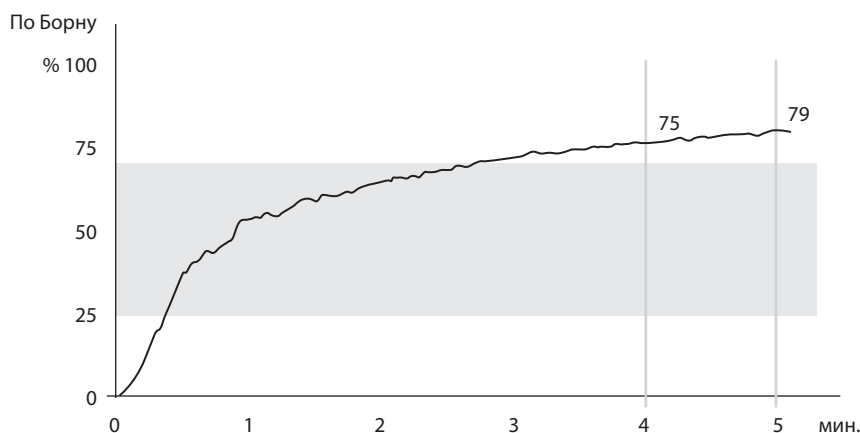


Рис. 2. Агрегация тромбоцитов, индуцированная 5,0 АДФ: амплитуда кривизны составила 79%, что связано со слиянием фазы высвобождения с фазой индуцированной агрегации. Тип кривых – одноволновая необратимая

Fig. 2. Platelet aggregation induced by 5.0 ADP: the curvature amplitude was 79%, which was associated with a merging of the release phase with the induced aggregation phase. The type of curves was single-wave irreversible

Таким образом, основываясь на результатах проведенных исследований, можно сказать, что при длительном приеме АСК (более 5 лет) наблюдается увеличение агрегационной способности тромбоцитов как в спонтанной, так и в АДФ-индуцированной форме ($p < 0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения доказательной медицины, применение антиагрегантных препаратов с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является основным компонентом фармакотерапии ИБС. Применение антиагрегантных препаратов приводит к прекращению индуцирования агрегации в процессах ремоделирования в сердечно-сосудистой системе за счет снижения функциональной активности тромбоцитов. В последние годы растет число доказательств, подтверждающих возникновение недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов, которые длительное время принимали аспирин в малых дозах. По данным Р.Р. Огурсова и соавт. [4], увеличение числа пациентов, у которых была отмечена гиперагрегация, было связано с продолжительностью приема аспирина и высокой степенью достоверности аппроксимации ($R^2 = 0,9063$). Согласно прогнозу, число пациентов с гиперагрегацией, принимающих аспирин, составляет 70% через 2 года. Согласно результатам нашего исследования изменения агрегации тромбоцитов с увеличением спонтанной и 5,0 мкмоль АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в группах, получавших и не получавших АСК, у пациентов с ИБС ССН II–III ФК наблюдались чаще и приводили к статистически значимому увеличению как спонтанной, так и АДФ-индуцированной агрегационной характеристики тромбоцитов. Достоверным аспектом было то, что при приеме аспирина в течение более

длительного периода (особенно более 5 лет), по сравнению с пациентами, которые получали аспирин в течение более короткого периода времени, агрегационная способность тромбоцитов приводила к увеличению как спонтанной, так и 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$).

Согласно патофизиологическому механизму состояние агрегационной резистентности к аспирину, которое появляется на фоне длительного приема АСК, может быть либо конформационным, либо может быть связано с изменением фермента циклооксигеназы в период тромбоцитопоза, что может привести к нарушению взаимодействия этого фермента с АСК. Согласно Л.И. Бурячковскому и соавт. (2011), уменьшение агрегации индуцированных тромбоцитов связано с большим эффектом антиагреганта на АДФ-индуцированную агрегацию и меньшим влиянием на спонтанную агрегацию [1]. Также, если тромбоциты подвергаются сильной стимуляции в течение длительного времени, происходит их необратимая активность. В этой ситуации тромбоциты накапливаются в других клетках или внеклеточных структурах, происходит общая деградация и секреция внутреннего содержимого. Если наблюдается массовое появление тромбоцитов с необратимой активностью, достоверное снижение наблюдается во всех индукторах. При микроскопии регистрируется большое количество деформированных тромбоцитов [2]. Но этот факт, то есть наличие большого количества гиперагрегации у пациентов на фоне приема препарата АСК, указывает на низкий уровень тромбогенного потенциала у пациентов. АДФ-индуцированный агрегированный тромбоцитоз может привести к инфаркту миокарда и окклюзии, а показатель спонтанной агрегации тромбоцитов снова может быть надежным маркером инфаркта миокарда и риска окклюзии [3].

По результатам нашей работы спонтанное или АДФ-индуцированное увеличение агрегации тромбоцитов среди лиц, получавших АСК, было обнаружено почти у каждого отдельного пациента в исследовании. Тот факт, что спонтанная гиперреактивность также сохраняется у пациентов, получающих АСК, указывает на то, что риск тромбоза возрастает.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС, не принимающих АСК, наблюдается значительное повышение уровня спонтанной, 0,1, 1,0 и 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При приеме аспирина в дозе 75–100 мг отмечается значительное подавление как спонтанной, как и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При этом у 32,6% пациентов с ИБС, принимающих АСК, наблюдалась аспиринорезистентность.
2. С увеличением стажа приема аспирина у лиц с ИБС резистентность к нему увеличивается и, соответственно, антиагрегантная активность повышается (частота встречаемости аспиринорезистентности у пациентов, до 1 года принимающих АСК, составила 13,3%, у пациентов, от 1 года до 5 лет принимающих АСК, – 29%, а у пациентов, более 5 лет принимающих АСК, – 54,8%, $p < 0,05$).
3. У пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов наиболее часто регистрировались изменения спонтанной агрегации и при воздействии индуктора в концентрации 5,0 мкмоль как на фоне приема АСК, так и без него.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Buryachkovskaya L.I., Sumarokov A.B., Uchitel I.A., Gupalo E.M. Anti-inflammatory effect of clopidogrel in atherosclerosis. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2011;7(6):677–684. (in Russian)
2. Vasiliev S.A. Clinical and laboratory diagnostics of platelet dysfunction. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013;9:76. (in Russian)
3. Nikonov V.V., Kinoshenko E.I. Platelet hemostasis and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *News of medicine and pharmacy. Cardiology*. 2011;374:30–35. (in Russian)
4. Ogurtsov P.P., Kochetov A.G., Liang O.V., Polytidis R.R., Dzhappuev A.D. Diagnostics of aggregation aspirin resistance in patients with myocardial infarction with secondary prevention of thrombotic complications. *Bulletin of the RUDN*. 2012;2:116–121. (in Russian)
5. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. ESC Thrombosis Working Group. *Eur Heart J*. 2015;7;36(46):3238–49.
6. Bae M.H., Lee J.H., Yang D.H. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. *J. Korean Med. Sci*. 2014;29(4):519–26.
7. Becatti M., Fiorillo C., Gori A.M. Platelet and leukocyte ROS production and lipoperoxidation are associated with high platelet reactivity in Non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients on dual antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):392–400.
8. Born G.V.R. Quantitative investigation into aggregation of blood platelets. *J. Physiol*. 1962;162:67–68.
9. Chadha D.S., Sumana B., Karthikeyan G. Prevalence of aspirin resistance in Asian-Indian patients with stable coronary artery disease. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;88(4):126–131.
10. Dretzke J., Riley R.D., Lordkipanidze M. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;9(37):1–366.
11. Ebrahimi P., MSc Farhadi Z. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(2):124–134.
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42;34(7):3227–3337.
13. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *BMJ*. 2004;328:477–479.
14. Henry P., Vermillet A., Boval B. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):336–344.
15. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477.
16. Khodjanova Sh.I., Alyavi A.L. Clinical and Laboratory Features of Coronary Heart Disease in Patients with Aspirin Resistance. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2021;113(3):170–174.
17. Paven E., Dillinger J.G., Bal Dit Sollier C., Vidal-Trecan T., Berge N., Dautry R. Determinants of Aspirin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46:370–376.
18. Salman H., Maraan A. Chronic Coronary Syndrome: A Review of the Literature. *Annals of Clinical Cardiology*. 2021;3(1):3–7.
19. Jerome L.F., Daniel E.F. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(22):2422–46.
20. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. *North Clin Istanb*. 2018;5(4):323–328.
21. Uzkov J. Statins and dementia: effect of statins beyond the treatment of dyslipidaemia. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(5):802–803.
22. Uzkov J. Influence of abnormal lipid components in statin-naïve young adults: Is there any gap? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;27(8):868–869.