



Дмитриев В.В.✉, Борисенко М.Б., Мычкова Г.Н.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Влияние ацетилсалициловой кислоты на агрегационную активность тромбоцитов у детей с ишемическим инсультом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Дмитриев В.В.; исследование агрегации тромбоцитов фотооптическим методом – Борисенко М.Б.; исследование агрегации тромбоцитов импедансным методом – Мычкова Г.Н.; анализ и интерпретация данных – Дмитриев В.В.

Подана: 04.05.2023

Принята: 25.05.2023

Контакты: dmitrievhaematio@mail.ru

Резюме

Цель. Обосновать выбор лабораторных показателей и необходимость лабораторного контроля эффективности применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) у детей с ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Проведено исследование агрегационной активности тромбоцитов с использованием фотооптического и импедансного методов на этапах профилактики рецидива ишемического инсульта (ИИ) у 29 детей в возрасте от 3 до 15 лет.

Результаты. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов первой подгруппы ($n=9$), не получавших с профилактической целью препаратов АСК, не отличалась от значений, зарегистрированных в контроле ($n=22$). Прием АСК в суточной дозе до 1 мг/кг пациентами второй подгруппы ($n=9$) сопровождался снижением ($p=0,001$) максимальной агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной гидрохлоридом адреналина, до 40,0 (15,0–85,0) % по сравнению с контролем 70,0 (50,5–81,0) %. Торможение агрегации тромбоцитов и достижение фармакологического эффекта АСК подтверждал ASPI-test: степень агрегации 35,0 (14,0–114,0) АЕ была ниже ($p=0,001$) контроля 139,0 (102–182,0) АЕ. Увеличение суточной дозы АСК до 2,0 (1,4–4,4) мг/кг у детей третьей подгруппы ($n=11$) сопровождалось снижением степени агрегации в присутствии арахидоновой кислоты до 36,0 (11,0–125,0) АЕ по сравнению ($p=0,028$) с 97,0 (64,0–126,0) АЕ у пациентов первой подгруппы, не получавших АСК. Необходимость увеличения дозы АСК у пациентов третьей подгруппы не была связана с резистентностью пациентов к антиагреганту.

Заключение. Для контроля агрегационной активности тромбоцитов могут быть использованы оба метода (фотооптический и импедансный). Контроль агрегации и коррекция дозы АСК обязательны для предотвращения рецидива ИИ у детей.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, ишемический инсульт, дети, ацетилсалициловая кислота



Dmitriev V., Borisenok M., Michkova G.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Effect of Acetylsalicylic Acid on Platelet Aggregation Activity in Children with Ischemic Stroke

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Dmitriev V.; study of platelet aggregation by photo-optical method – Borisenok M.; study of platelet aggregation by impedance method – Michkova G.; analysis and interpretation of data – Dmitriev V.

Submitted: 04.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Contacts: dmitrievhaematio@mail.ru

Abstract

Purpose. To substantiate the choice of laboratory parameters and the need for laboratory monitoring of the effectiveness of Acetylsalicylic acid (ASA) in children with ischemic stroke.

Materials and methods. The platelet aggregation activity was studied using photooptical and impedance methods at the stages of ischemic stroke (IS) recurrence prevention in 29 children aged 3 to 15 years.

Results. Platelet aggregation activity in patients of the first subgroup ($n=9$), who did not receive ASA drugs for prophylactic purposes, did not differ from the values recorded in the control ($n=22$). The intake of ASA at a daily dose of up to 1 mg/kg by patients of the second subgroup ($n=9$) was accompanied by a decrease ($p=0.001$) in the maximum platelet aggregation activity induced by adrenaline hydrochloride to 40.0 (15.0–85.0)% compared with control 70.0 (50.5–81.0)%. The inhibition of platelet aggregation and the achievement of the pharmacological effect of ASA was confirmed by the ASPI-test: the degree of aggregation 35.0 (14.0–114.0) AU was lower ($p=0.001$) than the control 139.0 (102–182.0) AU. An increase in the daily dose of ASA to 2.0 (1.4–4.4) mg/kg in children of the third subgroup ($n=11$) was accompanied by a decrease in the degree of aggregation in the presence of arachidonic acid to 36.0 (11.0–125.0) AU compared ($p=0.028$) with 97.0 (64.0–126.0) AU in patients of the first subgroup who did not receive ASA. The need to increase the dose of ASA in patients of the third subgroup was not associated with the resistance of patients to the antiplatelet agent.

Conclusion. Both methods (photooptic and impedance) can be used to control platelet aggregation activity. Aggregation control and dose ASA adjustment are essential to prevent recurrence of IS in children.

Keywords: platelet aggregation, ischemic stroke, children, acetylsalicylic acid

■ ВВЕДЕНИЕ

Антиагреганты и/или антикоагулянты применяют более чем в 80% случаев ишемического инсульта (ИИ) у детей в качестве вторичной профилактики рецидива [1]. Рекомендуемая детям с ИИ доза ацетилсалициловой кислоты (АСК) колеблется

от 1 до 5 мг/кг в сутки [2, 3]. Применение противотромботических препаратов у детей для лечения и профилактики ишемического инсульта в значительной степени базируется на руководящих принципах и доказательной базе, представленной в публикациях, посвященных лечению взрослых пациентов [4]. Многочисленные исследования показали статистически значимую взаимосвязь применения АСК и риска развития таких серьезных осложнений, как геморрагический инсульт, в том числе с летальным исходом [5, 6] среди взрослых.

Отсутствуют конкретные рекомендации по выбору терапевтической дозы, необходимости контроля адекватности суточной дозы АСК, формированию резистентности к АСК у детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать выбор лабораторных показателей и необходимость лабораторного контроля эффективности применения АСК у детей с ишемическим инсультом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено параллельное исследование агрегационной активности тромбоцитов с использованием фотооптического и импедансного методов измерения функциональной активности тромбоцитов. После подписания информированного согласия в исследование включены 29 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет на этапах профилактики рецидива ишемического инсульта. В зависимости от величины суточной дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), предписанной пациентам, выделены три подгруппы. Первую подгруппу составили 9 пациентов, не получавших лекарственных средств на основе АСК. Во вторую подгруппу включены 9 пациентов, получавших АСК в суточной дозе до 1 мг/кг массы тела в сутки. Третью группу составили 11 детей, принимавших лекарственные средства на основе АСК в суточной дозе более 1 мг/кг. Увеличение дозы АСК было связано с тем, что при первичной регистрации ответа не был зарегистрирован фармакологический эффект АСК. Пошаговое увеличение суточной дозы АСК свыше 1 мг/кг (с учетом фасовки лекарственного средства) до достижения эффекта торможения агрегации тромбоцитов было конечной целью коррекции (см. таблицу).

Контроль адекватности дозы АСК выполняли спустя 4–5 дней приема лекарственного средства после назначения или изменения режима дозирования. Очередную дозу лекарственного средства, содержащего АСК, пациенты принимали вечером накануне очередного планового визита. Взятие крови для исследования осуществляли через 12–14 часов после приема препарата. Контрольную группу составили 22 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, проходивших в центре ежегодное медосвидетельствование для получения разрешения посещать школу.

Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60.

Агрегационную активность тромбоцитов оценивали оптическим методом Born и O'Brien (1962) с использованием агрегометра «Солар AP 2110» (объем плазмы для исследования – 270 мкл). В качестве индуктора использовали натриевую соль аденозин дифосфата (производства фирмы «Сигма») в конечной концентрации $2,5 \times 10^{-6}$ М/л и $5,0 \times 10^{-6}$ М/л, с предварительным контролем концентрации АДФ по коэффициенту молярной экстинкции. Дополнительно в качестве индуктора агрегации



использовали адреналина гидрохлорид в конечной концентрации $5,0 \times 10^{-6}$ М/л. Кроме фотооптического, использовали импедансный метод оценки агрегационной активности тромбоцитов. Импедансную агрегатометрию выполняли на агрегометре Multiplate (фирмы Verum Diagnostica GmbH, Germany). Использовали оригинальные реагенты фирмы Dynabyte medical GmbH, Germany: активатор рецепторов тромбина (пептид, активирующий рецептор к тромбину – TRAP), раствор натриевой соли аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации $6,5 \times 10^{-6}$ М/л, коллаген в конечной концентрации 3,2 мкг/мл. Для выявления резистентности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) к действию ацетилсалициловой кислоты (АСК) цельную кровь в кювете с ацетилсалициловой кислотой в конечной концентрации 1,0 мг/мл инкубировали 180 с. на борту агрегометра, после чего инициировали агрегацию тромбоцитов добавлением коллагена и арахидоновой кислоты. В качестве показателя, отражающего агрегацию тромбоцитов цельной крови, была использована агрегационная активность, выраженная в условных единицах (Agregation Unit – AU, в русскоязычной транскрипции – агрегационная единица, АЕ) измерения. Площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), рассчитанную автоматически из средних значений двух кривых (внутренний контроль: принятые различия между кривыми <20%, воспроизводимость метода 6,5%), агрегометр выражал в AU·min (АЕ·мин в русскоязычной транскрипции).

Венозную кровь, полученную путем пункции периферической вены без наложения жгута, для фотооптической агрегатометрии стабилизировали цитратом натрия в соотношении 9:1. Стабилизированную венозную кровь при комнатной температуре центрифугировали 200 g в течение 5 минут, затем богатую тромбоцитами плазму переносили, не допуская вспенивания, в отдельную посуду в количестве, необходимом для приготовления тромбоцитарной плазмы с содержанием тромбоцитов $240\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$. Оставшуюся часть тромбоцитарной плазмы центрифугировали 2000 g в течение 10 минут для получения бедной тромбоцитами плазмы, используемой для приготовления тромбоцитарной плазмы с фиксированным содержанием тромбоцитов, а также для исследования плазменного звена свертывания крови. Для импедансной агрегатометрии венозную кровь стабилизировали гирудином в конечной концентрации 25 мкг/мл, равномерно перемешивали содержимое вакутайнера, переворачивали пробирку вверх дном 2–3 раза, не допуская вспенивания.

Промежуток времени между пункцией вены и началом выполнения соответствующих исследований не превышал 1 часа. У детей, перенесших ИИ, учитывали объем проведенной ранее симптоматической терапии, исключив из исследования пациентов, получавших лекарственные средства, влияющие на свертывание и агрегацию тромбоцитов, кроме АСК. Лекарственные средства, влияющие на плазменное звено свертывания крови и агрегационную активность тромбоцитов, пациенты контрольной группы не получали. В контрольную группу не были включены дети с сопутствующими хроническими заболеваниями, индексом массы тела более $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, анамнестическими указаниями на семейные врожденные или приобретенные геморрагические или тромботические состояния.

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Поскольку нормальность распределения была отклонена (тест Левена на равенство дисперсии и тест Д’Агостино – Пирсона), количественные показатели описательной статистики представлены как медиана

(10-й–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по двустороннему критерию Манна – Уитни (U). Наличие взаимосвязи между анализируемыми показателями оптической и импедансной агрегатометрии оценивали непараметрическим критерием G. Значимые различия приняты для $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов первой подгруппы, не получавших АСК для профилактики ИИ, агрегационная активность тромбоцитов фотооптическим методом 86,0 (81,0–95,0) %, индуцированная АДФ в низкой концентрации $2,5 \times 10^{-6}$ М/л не отличалась от таковой 67,0 (50,0–83,0) % в контроле. Использование более высокой $5,0 \times 10^{-6}$ М/л концентрации АДФ в качестве индуктора сопровождалось повышением ($p=0,003$) до 94,0 (71,0–99,0) % максимальной агрегационной активности тромбоцитов по сравнению с контролем 77,0 (52,5–91,0) % (см. таблицу).

Степень агрегации тромбоцитов 80,0 (53,0–89,0) АЕ импедансным методом в цельной крови, индуцированная АДФ в концентрации $6,5 \times 10^{-6}$ М/л, была меньше ($p=0,001$) контроля 127,0 (82,0–150,0) АЕ. Агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой (АК) по ASPI-test 97,0 (64,0–126,0) АЕ также была ниже ($p=0,001$) контроля 139,0 (102,0–182,0) АЕ. Аналогичная ситуация зарегистрирована при индукции агрегации коллагеном по Col-test: 89,0 (60,0–170,0) АЕ по сравнению ($p=0,001$) с контролем 135,0 (116,0–166,0) АЕ.

Прием АСК в суточной дозе до 1 мг/кг пациентами второй подгруппы сопровождался снижением ($p=0,001$) максимальной агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной гидрохлоридом адреналина, до 40,0 (15,0–85,0) % по сравнению с контролем 70,0 (50,5–81,0) %. Торможение агрегации тромбоцитов и достижение фармакологического эффекта АСК подтверждал ASPI-test: степень агрегации 35,0 (14,0–114,0) АЕ была ниже ($p=0,001$) контроля 139,0 (102–182,0) АЕ и мало ($p=0,226$) отличалась от таковой (97,0 (64,0–126,0) АЕ) у детей, не получавших АСК.

Увеличение суточной дозы АСК до 2,0 (1,4–4,4) мг/кг сопровождалось снижением степени агрегации в присутствии арахидоновой кислоты до 36,0 (11,0–125,0) АЕ по сравнению ($p=0,028$) с 97,0 (64,0–126,0) АЕ у пациентов первой подгруппы, не получавших АСК, и контролем – 139,0 (102,0–182,0) АЕ ($p=0,001$).

Необходимость увеличения дозы АСК у пациентов третьей подгруппы не была связана с резистентностью пациентов к антиагреганту. На это указывало резкое торможение агрегационной активности тромбоцитов после предварительной инкубации цельной крови с салициловой кислотой у всех обследованных пациентов. Индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов после предварительной инкубации крови с ацетилсалициловой кислотой снизилась до 11,8 (5,3–16,0) АЕ у пациентов первой подгруппы, до 9,0 (4,0–27,0) АЕ во второй подгруппе и до 11,0 (8,0–26,0) АЕ в третьей подгруппе. Аналогичный эффект получен при регистрации агрегационной активности тромбоцитов крови, предварительно инкубированной с АСК, и последующей индукцией процесса агрегации коллагеном по Col-test. Торможение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов второй и третьей подгрупп позволило предотвратить рецидив ИИ, в то время как у 2 пациентов первой подгруппы была зарегистрирована повторная транзиторная ишемическая атака.



Функциональная активность тромбоцитов у детей
Functional activity of platelets in children

Анализируемый показатель	Получали АСК в дозе, мг/кг сутки				Контроль n=22
	0 n=9 (группа 1)	1,0 (0,75–1,0) n=9 (группа 2)	2,0 (1,4–4,4) n=11 (группа 3)		
Агрегация тромбоцитов с индуктором: АДФ (конечная концентрация) $2,5 \times 10^{-6}$ М/л: – степень максимальной агрегации (МА), % – скорость агрегации за первые 30 с., %/мин	86,0 (81,0–95,0) 71,0 (36,0–95,0)	66,0 (54,5–73,0)** 61,0 (48,0–69,0)	65,0 (39,0–75,0)** 61,0 (45,0–90,0)		67,0 (50,0–83,0) 60,0 (29,0–80,0)
Агрегация тромбоцитов с индуктором: АДФ (конечная концентрация) $5,0 \times 10^{-6}$ М/л: – степень максимальной агрегации (МА), % – скорость агрегации за первые 30 с., %/мин	94,0 (71,0–99,0)* 74,0 (56,0–100,0)	82,0 (66,0–87,0)** 76,0 (62,0–93,0)	74,0 (57,0–80,0)** 67,0 (58,0–81,0)		77,0 (52,5–91,0) 68,0 (51,0–94,0)
Агрегация тромбоцитов с индуктором: гидрохлорид адреналина (конечная концентрация) $5,0 \times 10^{-6}$ М/л: – степень максимальной агрегации (МА), % – скорость агрегации за первые 30 с., %/мин	87,0 (52,0–95,0)* 36,0 (23,0–52,0)*	40,0 (15,0–85,0)* ** 26,0 (5,0–43,0)	40,0 (20,0–71,0)* ** 33,0 (9,0–50,0)*		70,0 (50,5–81,0) 14,0 (5,0–30,0)
Агрегация тромбоцитов с активатором рецепторов к АДФ $6,5 \times 10^{-6}$ М/л: – площадь под кривой (AUC), Е × мин – степень агрегации, АЕ – скорость агрегации, АЕ/мин	49,0 (33,0–57,0)* 80,0 (53,0–89,0)* 12,5 (8,0–17,0)*	50,0 (18,0–73,0)* 85,0 (44,0–121,0)* 13,0 (8,0–19,0)	58,0 (33,0–68,0)* 97,0 (63,0–115,0)* 14,0 (9,0–19,0)		75,0 (50,0–101,0) 127,0 (82,0–150,0) 17,0 (11,0–26,0)
Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой: – площадь под кривой (AUC), Е × мин – степень агрегации, АЕ – скорость агрегации, АЕ/мин	56,0 (36,0–69,0)* 97,0 (64,0–126,0)* 14,0 (9,0–16,0)**	18,0 (10,0–51,0)* 35,0 (14,0–114,0)* 8,0 (3,0–24,0)*	14,0 (4,0–86,0)* ** 36,0 (21,0–125,0)* ** 5,0 (3,0–31,0)* **		112,0 (81,0–133,0) 139,0 (102,0–182,0) 25,0 (18,0–38,0)
Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой в присутствии ацетилсалициловой кислоты 1 мг/мл: – площадь под кривой (AUC), Е × мин – степень агрегации, АЕ – скорость агрегации, АЕ/мин	4,0 (1,0–7,0) 11,8 (5,3–16,0) 2,5 (2,0–3,0)	5,0 (1,0–13,0) 9,0 (4,0–27,0) 3,0 (1,7–4,0)	4,0 (3,0–13,0) 11,0 (8,0–26,0) 3,0 (2,0–4,0)		– – –

Окончание таблицы		Получали АСК в дозе, мг/кг сутки				Контроль n=22
Анализируемый показатель		0 n=9 (группа 1)	1,0 (0,75–1,0) n=9 (группа 2)	2,0 (1,4–4,4) n=11 (группа 3)		
Агрегация тромбоцитов с активатором рецепторов к коллагену: – площадь под кривой (AUC), E × мин – степень агрегации, AE – скорость, AE/мин		34,0 (24,0–56,0)* 89,0 (60,0–170,0)* 13,3 (9,0–17,0)*	26,0 (16,0–48,0)* 64,0 (42,0–102,0)* 6,0 (5,0–12,0)*	27,0 (16,0–34,0)* 53,0 (33,0–68,0)* 6,0 (5,0–8,0)*	66,0 (55,0–98,0) 135,0 (116,0–166,0) 16,5 (13,0–31,0)	
Агрегация тромбоцитов с активатором рецепторов к коллагену плюс ацетилсалициловая кислота: – площадь под кривой (AUC), E × мин – степень агрегации, AE – скорость агрегации, AE/мин		11,0 (3,0–18,0)* 28,5 (9,0–40,0)* 8,0 (4,5–15,0)*	12,0 (2,0–24,0)* 29,0 (10,0–53,0)* 7,0 (5,0–12,0)*	17,0 (8,0–30,0)* 35,0 (21,0–56,0)* 5,0 (3,0–8,0)*	32,0 (11,0–43,0) 69,0 (27,0–80,0) 7,0 (3,0–10,0)	

Примечания:

* достоверность различия по сравнению с детьми контрольной группы по критерию Манна – Уитни (U-test) p<0,05;

** достоверность различия по сравнению с детьми 1-й группы по критерию Манна – Уитни (U-test) p<0,05.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ацетилсалициловую кислоту (АСК) часто назначают для лечения и профилактики острого коронарного синдрома (ОКС) и острого ишемического инсульта [7, 8]. АСК также используют в качестве безрецептурного жаропонижающего и противовоспалительного средства, разрешенного к применению у детей в возрасте старше 15 лет при лихорадочных состояниях, характерных для простуды или гриппа, а также для облегчения чувства боли в суставах и мышцах в суточной дозе 1500 мг (500 мг через 8 часов). При назначении АСК всегда существует риск кровотечения, независимо от показаний [9, 10] и величины стартовой дозы. В низких дозах (75–150 мг в день для взрослого пациента) аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов (ЦОГ-1), предотвращая образование тромбоксана A_2 (TXA_2) и тем самым уменьшая агрегацию тромбоцитов. При более высоких дозах АСК ингибирует простаглицинсинтетазу эндотелиальных клеток, нарушая синтез простаглицина (PGI_2), что, противодействуя антитромботическому эффекту низких доз АСК [11, 12], может способствовать тромбозу.

После приема внутрь АСК взаимодействует с высокоаффинной карбоксиэстеразой (CES-2) слизистой оболочки кишечника, что сопровождается поступлением в портальный кровоток, кроме АСК с периодом полураспада 15 минут, значительного количества деацилированной формы в виде салициловой кислоты (СК). Поступившая в портальный кровоток АСК необратимо ацетирует остаток серина тромбоцитарной ЦОГ-1, что подавляет способность последней инициировать превращение арахидоновой кислоты тромбоцитов, не имеющих морфологического субстрата для ресинтеза фермента, в тромбоксан A_2 . Низкоаффинная карбоксиэстераза (CES-1), экспрессируемая в клетках печени, вносит дополнительный вклад в предсистемное деацетилирование АСК и увеличение системного содержания СК с периодом полураспада 2 часа. Циркулирующая в системном кровотоке СК частично выводится почками в неизмененном виде. В гепатоцитах происходит образование салицил-фенол-глюкуронида, салицил-ацилглюкуронида и гентизина. Антитромбоцитарный эффект АСК определяют присутствие АСК в системном кровотоке и сниженное соотношение $AUC\ SK / AUC\ AСК$. Исследователи показали, что повышение содержания СК противодействует антитромбоцитарному эффекту АСК. Повышенная, по сравнению со взрослыми, активность карбоксиэстераз у детей в возрасте до 10 лет, наряду с генетически детерминированной потенциальной потерей активности других ферментов, способствует превалированию в крови СК над АСК после приема минимальных количеств антиагреганта [13]. Клинически данная ситуация может сопровождаться более частой потерей противотромботического эффекта АСК у детей [13, 14] по сравнению со взрослыми пациентами. Лабораторные исследования продемонстрировали резистентность к аспирину у 10–26% детей, получавших АСК после кардиохирургических вмешательств [15–17]. Лабораторный контроль и коррекция суточной дозы АСК позволили авторам публикации исключить случаи ретромбоза по сравнению с 38% наблюдений в когорте пациентов, получавших АСК без эскалации дозы [18].

Проведенное нами исследование выявило в целом по группе корреляционную зависимость ($G=0,386$; $r=0,046$) между показателем максимальной агрегационной активности (МА) тромбоцитов, зарегистрированной фотооптическим методом в присутствии гидрохлорида адреналина, с одной стороны, и агрегационной активностью тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой по ASPI-test, импедансным

методом в цельной крови. Также выявлена тесная взаимосвязь ($G=0,428$; $p=0,032$) между максимальной агрегационной активностью тромбоцитов, зарегистрированной фотооптическим методом в присутствии гидрохлорида адреналина, и агрегационной активностью тромбоцитов, индуцированной коллагеном по Col-test, импедансным методом в цельной крови.

Максимальная агрегационная активность (МА) тромбоцитов, зарегистрированная в присутствии гидрохлорида адреналина, и площадь под агрегационной кривой тромбоцитов в присутствии арахидоновой кислоты по ASPI-test импедансным методом в цельной крови имели менее тесную связь ($G=0,365$; $p=0,058$). Данное обстоятельство определило выбор параметров для оценки агрегационной активности тромбоцитов при разработке алгоритма лабораторного сопровождения в пользу таких показателей, как максимальная агрегационная активность тромбоцитов, зарегистрированная в присутствии гидрохлорида адреналина, с одной стороны, и степень агрегации тромбоцитов в присутствии арахидоновой кислоты по ASPI-test, с другой стороны.

Изменение агрегационной активности тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой по ASPI-test, коррелировало ($G=-0,461$; $p=0,001$) с фактом приема АСК и не зависело от дозы АСК ($G=-0,310$; $p=0,07$). Отсутствие эффекта торможения агрегации тромбоцитов после назначения минимальной дозы АСК 1,0 (0,75–1,0) мг/кг в сутки определило показания для увеличения суточной дозы препарата до 2,0 (1,4–4,4) мг/кг. На фоне лабораторного контроля и коррекции суточной дозы АСК ни у одного пациента на протяжении 2 лет не возникло рецидивов ИИ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для контроля за агрегационной активностью тромбоцитов могут быть использованы оба метода (фотооптический и импедансный) в соответствии с инструкциями по применению средств измерения. Для оценки фармакологического эффекта антиагрегантов могут быть рекомендованы тесты с использованием в качестве индукторов агрегации: гидрохлорида адреналина, арахидоновой кислоты и АДФ с известной концентрацией. Лабораторный контроль и коррекция суточной дозы АСК у детей являются обязательными элементами профилактики рецидивов ИИ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. (2017) *Stroke in childhood: Clinical guideline for diagnosis, management and rehabilitation*. Royal College of Paediatrics and Child Health. Available at: <http://www.rcpch.ac.uk/stroke-guideline> (accessed April 18, 2019).
2. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. (2012) Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, vol. 141, pp. 737S.
3. Ferriero D.M., Fullerton H.J., Bernard T.J. (2019) Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, vol. 50, pp. e51.
4. Elbers J., Wainwright M.S., Amlie-Lefond C. (2015) The Pediatric Stroke Code: Early Management of the Child with Stroke. *J Pediatr*, vol. 167, pp. 19.
5. Hankey G. (2007) Antiplatelet therapy for the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events: a review of the clinical trial data and guidelines. *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 23, no 6, pp. 1453–1462.
6. McQuaid K.R., Laine L. (2006) Systemic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.*, vol. 119, pp. 624–638.
7. Ganjehei L., Becker R.C. (2015) Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update. *J ThrombThrombolysis*, vol. 40, pp. 499–511.
8. Stuntz M., Bernstein B. (2017) Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012–2015. *PrevMedRep*, vol. 5, pp. 183–186.



9. Boyina K.K., Nakkana G., Murthy V.V.R. (2017) Buying Over-the-Counter Antacid Products Containing Aspirin? FDA Drug Safety Communication for Serious Bleeding Risk. *Am J Gastroenterol*, vol. 112, pp. 654–655.
10. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T. (2014) Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*, vol. 312, no 23, pp. 2510–20.
11. Louie S., Gurewich V. (1983) The antithrombotic effect of aspirin and dipyridamole in relation to prostaglandin synthesis. *ThrombRes*, vol. 30, pp. 323–335.
12. Buerke M., Pittroff W., Meyer J., Darius H. (1995) Aspirin therapy: optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses. *AmHeart J*, vol. 130, pp. 465–472.
13. Zhang H., Xie H., Zheng X. (2017) Salicylic acid retention impairs aspirin reactivity in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*, vol. 794, pp. 234–45.
14. González-Correa J.A., Muñoz-Marín J., López-Villodres J.A. (2007) Differences in the influence of the interaction between acetylsalicylic acid and salicylic acid on platelet function in whole blood and isolated platelets: Influence of neutrophils. *Pharmacol Res*, vol. 56, no 2, pp. 168–74.
15. Emani S., Trainor B., Zurakowski D. (2014) Aspirin unresponsiveness predicts thrombosis in high-risk pediatric patients after cardiac surgery. *J ThoracCardiovascSurg*, vol. 148, no 3, pp. 810–4.
16. Heistein L.C., Scott W.A., Zellers T.M. (2008) Aspirin resistance in children with heart disease at risk for thromboembolism: Prevalence and possible mechanisms. *Pediatr Cardiol*, vol. 29, no 2, pp. 285–91.
17. Mir A., Frank S., Journeycake J. (2015) Aspirin resistance in single-ventricle physiology: Aspirin prophylaxis is not adequate to inhibit platelets in the immediate postoperative period. *Ann ThoracSurg*, vol. 99, no 6, pp. 2158–64.
18. Patregnani J., Klugman D., Zurakowski D. (2016) High on Aspirin Platelet Reactivity in Pediatric Patients Undergoing the Fontan Procedure. *Circulation*, vol. 134, no 17, pp. 1303–5.