

*На правах рукописи*

**ПОЛИТИДИС Рита Романовна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ РАЗВИТИЯ  
АГРЕГАЦИОННОЙ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского Института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Научный руководитель:**

**Огурцов Павел Петрович**, доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:**

**Кочетов Анатолий Глебович**, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Дворецкий Леонид Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2;

**Эмануэль Владимир Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета Д 212.203.18  
доктор медицинских наук, профессор

**Киякбаев Гайрат Калусевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на современные достижения медицинской науки и практики в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из важнейших проблем XXI века. Не теряют свою актуальность огромная социальная значимость ИБС и немалые финансовые затраты на ее лечение.

По данным ВОЗ в настоящее время ИБС занимает первое место в структуре смертности, в том числе преждевременной, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения во всех странах мира (Доклад ВОЗ, 2013).

ИБС является и самой частой причиной обращаемости взрослых пациентов в медицинские учреждения – 28% случаев среди всех ССЗ (Гринштейн И. Ю., 2013). Очевидно, что сложившаяся ситуация обуславливает необходимость улучшения лечебно-профилактических мероприятий при этом заболевании.

Важную роль в патогенезе развития и прогрессирования ИБС играет повышенная агрегационная активность тромбоцитов, которая связана с гипертромбоцитозом, усилением агрегационной функции тромбоцитов (спонтанной и индуцированной), уровнем и мультимерностью фактора Виллебранда (Воробьев В. Б., 2004; Wang, Y., 2012).

С позиций доказательной медицины назначение антиагрегантных препаратов для первичной и вторичной профилактики острых сердечно-сосудистых событий является обязательным компонентом фармакотерапии ИБС и входит в клинические рекомендации разных уровней (Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д., 2010; Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC, 2013).

В настоящее время одним из самых назначаемых препаратов пероральной антиагрегационной терапии при ССЗ, «золотым стандартом» является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая в малых дозах относится к группе препаратов, действующих на метаболизм арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ1), что приводит к подавлению образования тромбоксана  $A_2$  тромбоцитами и снижает их агрегацию (ВНОК, 2009). Немало важную роль играет и ценовая доступность данного препарата. АСК среди всех антиагрегантных препаратов имеет наибольшую доказательную базу. Однако у 5–45% пациентов на фоне приема АСК могут развиваться тромботические осложнения (клиническая аспиринорезистентность) или наблюдается отсутствие снижения агрегационной активности тромбоцитов (лабораторная или агрегационная аспиринорезистентность) (Wang T. H., Bhatt D. L., Topol E. J., 2006).

Таким образом, для своевременной коррекции антиагрегантной терапии существует необходимость объективизации раннего прогнозирования индивидуальной чувствительности пациентов к АСК.

**Цель исследования** – выявить клинические и биохимические маркёры развития агрегационной аспиринорезистентности (ААР) у больных ИБС.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать ААР турбидометрическим методом на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Алат-2 «Биола» (модель LA230-2).

2. Изучить исходные показатели клинического состояния и паттерна биохимических маркёров у больных с исходным наличием агрегационной аспиринорезистентности.

3. Сравнить исходные показатели клинического состояния и паттерна биохимических маркёров у больных с отсутствием и развитием агрегационной аспиринорезистентности.

4. Изучить влияние факторов риска ССЗ на развитие ААР.

5. Выделить клинические и лабораторные маркёры развития ААР у больных ИБС.

6. Оценить взаимосвязь клинических и лабораторных маркёров развития агрегационной аспиринорезистентности.

**Научная новизна работы**

1. Впервые установлена взаимосвязь между клиническим состоянием и развитием агрегационной аспиринорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца.

2. В качестве статистически значимых клинических предикторов развития агрегационной аспиринорезистентности предложено использовать симптомы обострения основного заболевания: боли за грудиной, наличие приступов стенокардии более двух раз в неделю, наличие одышки при физической нагрузке, связанной с хронической сердечной недостаточностью.

3. Показано, что кардиспецифические маркёры некроза кардиомиоцитов не позволяют прогнозировать развитие агрегационной аспиринорезистентности у больных с нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией напряжения.

4. Обосновано, что маркёр тромбоза и фибринолитической активности крови D-димер не позволяет прогнозировать развитие агрегационной аспиринорезистентности у больных с ИБС.

**Практическая значимость**

1. Показана возможность раннего прогнозирования агрегационной аспиринорезистентности на основе клинических данных.

2. Показана возможность прогнозирования агрегационной аспиринорезистентности без проведения лабораторных исследований агрегации тромбоцитов.

3. Раннее выявление агрегационной аспиринорезистентности позволяет начать раннюю коррекцию антиагрегантной терапии без проведения лабораторных исследований агрегации тромбоцитов.

4. Включение в диагностический комплекс исследования агрегации тромбоцитов турбидометрическим методом позволит выявлять пациентов с агрегационной аспиринорезистентностью в течение первых 24 часов после госпитализации и назначать корректную антиагрегантную терапию.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У трети пациентов с различными формами ИБС агрегационная аспиринорезистентность развивается на госпитальном этапе.

2. Развитие агрегационной аспиринорезистентности взаимосвязано с клиническим состоянием пациентов с ИБС.

3. Симптомы основного заболевания – боли за грудиной, слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, связанная с хронической сердечной недостаточностью, головная боль на фоне гипертонической болезни являются статистически значимыми клиническими маркерами развития агрегационной аспиринорезистентности.

4. Рутинные биохимические тесты, специфические кардиомаркеры (тропонин Т, тропонин I, МВ-фракция КФК), маркер хронической сердечной недостаточности (NT-proBNP), маркера тромбоза и фибринолитической активности крови (D-димера) не позволяют прогнозировать развитие агрегационной аспиринорезистентности у больных с нестабильной и стабильной стенокардией.

**Внедрение в практику.** Результаты исследований используются в лечебной работе и внедрены в практику кардиологического отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы. Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН, на факультете повышения квалификации медицинских работников РУДН.

**Апробация диссертации.** Материалы диссертации были доложены и рекомендованы к защите на научной конференции кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, РУДН (10.04.2018).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническое значение турбидометрического метода в определении агрегационной аспиринорезистентности и прогнозировании особенностей течения заболевания, клинико-лабораторная оценка и результаты лечения пациентов с аспиринорезистентностью на фоне ИБС, клинические и биохимические маркёры развития агрегационной аспиринорезистентности), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 36 рисунков и 29 таблиц. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 165 источников, включая 79 отечественных и 86 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Характеристика больных и методы исследования.** Тип клинического исследования – наблюдательное открытое. Исследование состояло из трех этапов, состоявших из 2 основных визитов на госпитальном этапе и трех визитов последующего наблюдения.

В исследование включали больных, находившихся на стационарном лечении ГКБ № 53 г. Москвы. Дальнейшее наблюдение пациентов было амбулаторным.

*Критерии включения:*

- возраст больных 45 – 80 лет;
- диагноз ИБС в виде клинической форм нестабильная стенокардия (НСт), установленный согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов.
- диагноз ИБС в виде клинической форм стабильная стенокардия напряжения (ССтН) I–III ФК, установленный согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов.

– отсутствие на догоспитальном этапе длительной антикоагулянтной терапии или систематического приема любых антиагрегантов и НПВС в течение 6 мес.;

– наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до начала любых процедур, связанных с исследованием;

*Критерии исключения:*

– высокий риск летального исхода в стационаре и в ближайшие 6 месяцев по шкале оценки риска смерти при остром коронарном синдроме GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events);

- ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ;
- ССтН IV ФК;
- ХСН IV ФК по NYHA;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- инфекционный эндокардит,
- стентирование и ангиопластика коронарных артерий в анамнезе;
- острая или хроническая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- печеночная недостаточность (повышение содержания трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- состояния, сопровождающиеся повышенной склонностью к кровотечению, активное кровотечение любой локализации;
- тромбоцитопения (тромбоциты крови < 100×10<sup>9</sup>/л);
- имевшая место ранее повышенная чувствительность к салицилатам и другим НПВС;
- значимые сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на безопасность пациента, его комплаентность, или оказать влияние на результаты исследования: ОНМК в ближайшие 6 месяцев; бронхиальная астма, ХОБЛ в стадии обострения; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения; онкологические заболевания; цирроз печени; подагра; декомпенсация СД;
- прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на безопасность пациента или оказать влияние на результаты исследования: длительный прием пероральных антикоагулянтов, антациды, ингибиторы протонной помпы, системные глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, сердечные гликозиды;
- беременность или кормление грудью;
- предполагаемая низкая приверженность пациента к исследованию;
- участие в другом клиническом исследовании в течение предыдущих 2 месяцев;
- отказ от участия в исследовании или от подписания информированного согласия.

Этическая экспертиза: исследование было одобрено «Комитетом по Этике» Медицинского Института РУДН (Протокол № 10 от 21.04.2016).

Всего в исследование было включено 100 пациентов, из них 59 мужчин и 41 женщина, общая клинико-анамнестическая характеристика которых представлена в таблице 1.

**Таблица 1 – Клиническо-anamнестическая характеристика пациентов**

<i>Показатель</i>	<i>Значение</i>
Возраст, лет	61,6 (59,5–63,7)
Пол	
Мужчины, чел	59
Женщины, чел	41
ИМТ	
Ожирение (ИМТ > 30)	30% (22–40%)
Вредные привычки	
Курение	31% (23–41%)
Основное заболевание	
Нестабильная стенокардия	56 % (43–62%)
Стабильная стенокардия напряжения	44% (33–52%)
Постинфарктный кардиосклероз	24% (17–33%)
Фон основного заболевания	
Гипертоническая болезнь	92% (85–96%)
Осложнения основного заболевания	
Мерцательная аритмия	12% (7–20%)
ХСН по NYHA	72% (63–80%)
ХСН I ФК	22% (15–31%)
ХСН II ФК	45% (36–55%)
ХСН III ФК	5% (2–11%)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет 2-го типа	22% (15–31%)
ХОБЛ	12% (7–20%)
ЦВБ	15% (9–23%)
ХВН	7% (3–14%)
Клинические симптомы	
Слабость	73% (64–81%)
Повышенная утомляемость	63% (53–72%)
Боли в области сердца (за грудиной)	66% (56–75%)
Одышка	46% (37–55%)
– одышка при физической нагрузке	65% (51–77%)
–одышка при незначит. физ. нагрузке	35% (23–49%)
Головная боль	27% (19–36%)
Физикальное обследование	
ЧСС, уд. в мин	78 (74–82)
АД систолическое, мм рт. ст.	145 (139–150)
АД диастолическое, мм рт.ст.	85 (Q 80–90)
Изменения в биохимическом анализе крови	
Гиперхолестеринемия	59% (49–68%)
Гипергликемия	27% (19–36%)

*Примечания:* ИМТ– индекс массы тела; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ХВН – хроническая венозная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление.

Исследуемая группа была представлена пациентами пожилого возраста, с нарушенным метаболическим профилем (гипергликемия, гиперхолестеринемия), повышенным артериальным давлением, широким спектром сопутству-



ющей патологии как сердечно-сосудистого (мерцательная аритмия, ПИКС), так и иного профиля (сахарный диабет, цереброваскулярная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая венозная недостаточность). При этом значительная часть пациентов страдала от одышки, головной и загрудинной болей, слабости и повышенной утомляемости, что в целом свидетельствует об обострении ИБС.

#### **Методы обследования пациентов**

Всем больным было проведено стандартное клиническое и инструментальное обследование.

Также всем пациентам проводились рутинные лабораторные исследования: общий анализ крови (определение числа эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, СОЭ), биохимический анализ крови (определение значений общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, билирубина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы); коагулограмма (определение АЧТВ, фибриногена, тромбинового времени, ПТИ, МНО).

В дополнение к рутинным исследованиям в основной группе проводилось определение маркёров острых кардиальных событий: высокочувствительные тропонин Т и тропонин I (сTnI), креатинкиназа-МВ (СК-МВ), маркёра тромбоза – D-димер (D-Dimer) и маркёра сердечной недостаточности – В-типа натрийуретического пептида (BNP) (NTproBNP).

Из инструментальных методов обследования проводились: электрокардиография (ЭКГ), проба с динамической физической нагрузкой (тредмил-тест), эхо-кардиография (Эхо-КГ), рентгенография органов грудной клетки (R' ОГК), УЗИ органов брюшной полости.

**Схема лечения.** Все больные получали стандартную терапию – антитромботические, антигипертензивные, антиангинальные препараты, антикоагулянты, статины. В качестве антиагреганта назначалась АСК (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) в дозе 100 мг.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, Microsoft Access 2013 и SPSS 18.0.

После анализа нормальности распределения описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде медианы (Md) и значений 25%-го нижнего и 75%-го верхнего квартилей через точку с запятой при ненормальном распределении и в виде среднего значения (M), стандартного отклонения ( $\pm$ SD) и/или 95%-го доверительного интервала через дефис при нормальном распределении. Для аналитической статистики использовались дисперсионный анализ ANOVA, t-тест Стьюдента для

количественных данных с нормальным распределением и критерии суммы рангов/знаков Манна – Уитни, Уилкоксона для количественных данных с ненормальным распределением.

С помощью теста  $\chi^2$  (кси-квадрат) и критерия суммы рангов/знаков Манна – Уитни, Уилкоксона оценивались порядковые и качественные переменные. Статистическая достоверность принималась при значении вероятности (p) менее 0,05. Анализ рисков проводился методом «латинского квадрата» с расчётом отношения шансов (ОШ) и дополнительных рисков. Для оценки качественных и пороговых критических значений количественных тестовых функциональных и лабораторных переменных (чувствительности, специфичности, точности, правдоподобии) использовались таблицы сопряжённости. С помощью коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона определялись ассоциации между переменными. Совокупный коэффициент корреляции с представлением частичных коэффициентов корреляции использовался в качестве трёхфакторного метода оценки взаимосвязи переменных. Факторный анализ проводился методом главных компонент корреляционной матрицы с учётом веса компонента более единицы и векторного влияния переменной в факторном комплексе ( $f_r$ ). Значимость переменных в моделях их влияния на бинарные страты исследовалась методом пошагового логистического регрессионного анализа. Значение вероятности ( $P_{Rlog}$ ) менее 0,05 демонстрировало статистическую значимость. Степень и векторность влияния оценивалась по значениям экспоненты регрессионного коэффициента В ( $ExpB = OШ$ ), представляющего собой отношение шансов вероятности бинарного события с учётом 95%-го доверительного интервала (Крыжановский С. А., 2011).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **1. Методика исследования аспиринорезистентности**

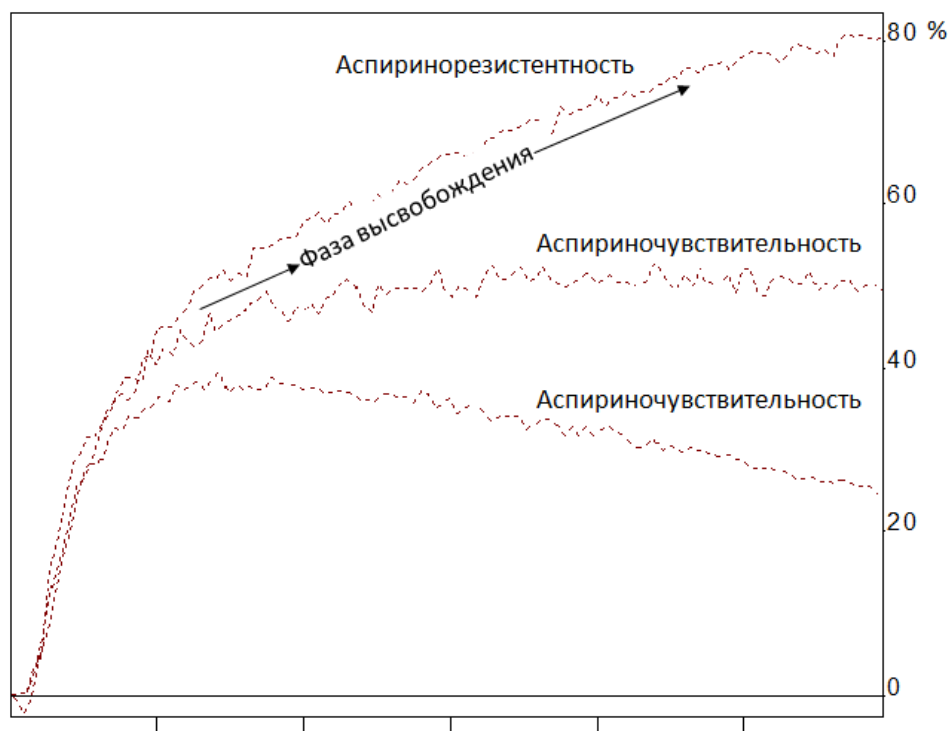
Исследование ААР проводилось турбидометрическим методом АДФ-ИАТ на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов Алат-2 «Биола» (модель LA230-2) производство НПФ БИОЛА (Россия) с компьютерной обработкой по программе AGGR.

В качестве индуктора агрегации использованы растворы АДФ с концентрациями 10, 5, 2,5 и 1,25 мкг/мл. Исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с убывающей концентрацией индуктора позволяет оценить основные этапы агрегации тромбоцитов: фазу индуцированной агрегации, фазу высвобождения и фазу дезагрегации.

За аспириноподобное снижение агрегационной активности тромбоцитов принимали снижение амплитуды кривой светопропускания на 20% и более от

исходных значений и отсутствие фазы высвобождения при использовании АДФ 10 и 5 мкг/мл.

В качестве критерия оценки эффективности АСК использовалось наличие фазы высвобождения по кривой агрегации на фоне приёма препарата (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Кривые агрегации тромбоцитов при добавлении АДФ в высоких концентрациях у пациентов резистентных и чувствительных к АСК

Полученные характеристики кривых агрегации тромбоцитов позволяют рекомендовать следующие параметры агрегатограмм в качестве референтного диапазона на агрегометре Алат-2 НПФ БИОЛА:

1. АДФ 10,0 мкг/мл – ИАТ с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 11,11 мкг/мл – однофазная необратимая кривая агрегации с  $T_{max}\%$  от 50 до 80.

2. АДФ 5,0 мкг/мл – ИАТ с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 5,56 мкг/мл – однофазная необратимая кривая агрегации с  $T_{max}\%$  от 50 до 80.

3. АДФ 2,5 мкг/мл – ИАТ с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 2,78 мкг/мл – однофазная обратимая или необратимая кривая агрегации с  $T_{max}\%$  от 10 до 30.

4. АДФ 1,25 мкг/мл – ИАТ с конечной концентрацией АДФ во взвеси тромбоцитов 1,39 мкг/мл – однофазная необратимая кривая агрегации с  $T_{max}\%$  от 5 до 25.

Использование в качестве индуктора агрегации именно АДФ обусловлено тем, что только для него существуют стандартизованные и зарегистрированные на территории РФ реагенты.

## **2. Диагностическая значимость турбидиметрического метода в диагностике аспиринорезистентности. Сравнительный анализ**

Исследование агрегационной активности тромбоцитов у больных с ИБС проводилось в 1-2-й (1-й визит) и 14-й (2-й визит) дни госпитализации.

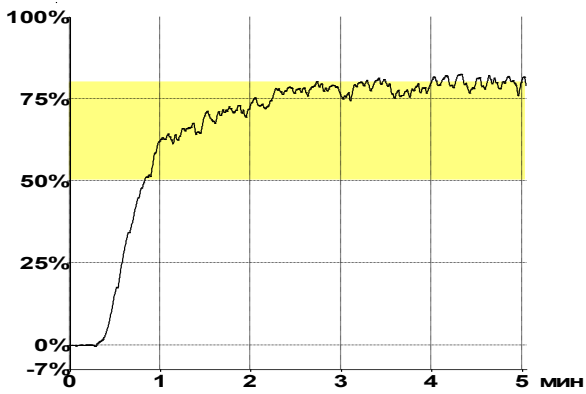
При анализе полученных агрегатограмм были выявлены аспиринорезистентные и аспириночувствительные пациенты. Основными показателями агрегатограммы, явно отличавшие аспиринорезистентных пациентов, оказались тип кривой степени светопропускания и трансмиссия на индукторы АДФ 10,0 и 5,0 мкг/мл.

У пациентов с лабораторной АР выявлена высокая АДФ-индуцированная агрегационная активность – высокая амплитуда (более 60%) кривой светопропускания и слияние фазы индуцированной агрегации с фазой высвобождения на высокую 10 мкг/мл дозу АДФ и среднюю 5,0 мкг/мл дозу АДФ и слабая выраженность или отсутствие фазы дезагрегации на малые 2,5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл дозы АДФ. Исходно (1-й визит) лабораторная аспиринорезистентность была выявлена у 14 (14%) пациентов. Развившейся на госпитальном этапе АР (2-й визит) была выявлена у 37 пациентов (43%).

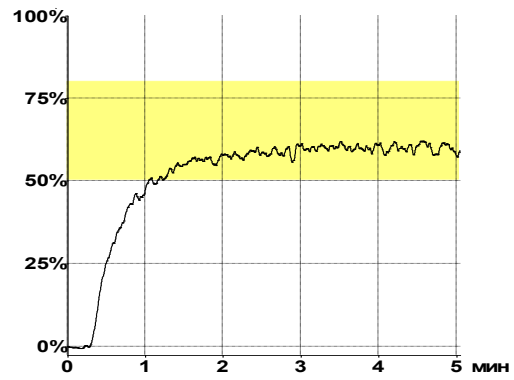
На рисунке 2 представлены типичные агрегатограммы пациента с ААР, свидетельствующая о повышении агрегационной активности тромбоцитов.

Пациенты с сохранённой агрегационной чувствительностью к аспирину (ААЧ) имели однофазные необратимые/обратимые кривые с трансмиссией не более 50%, при добавлении высоких и средних доз АДФ, что указывает на снижение агрегационной активности тромбоцитов за счёт блокирования фазы высвобождения, проявившееся отсутствием второй волны по %-кривой агрегации тромбоцитов (рисунок 3). Пациентов с лабораторной аспириночувствительностью в 1-м визите соответственно выявлено 86 (86 %), во 2-м визите – 49 пациентов. Типичные агрегатограммы аспириночувствительного пациента представлены на рисунке 3.

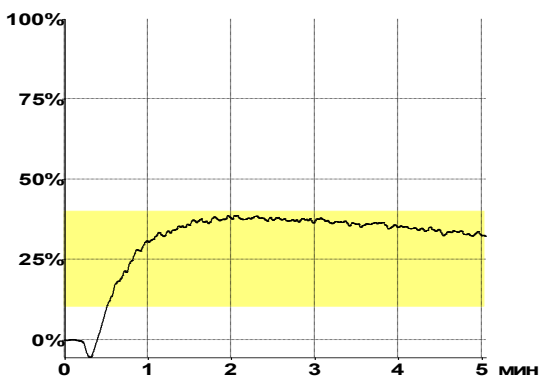
Таким образом, основными показателями агрегатограммы, явно отличавшие аспиринорезистентных пациентов, оказались тип кривой степени светопропускания и трансмиссия на индукторы АДФ 10,0 и 5,0 мкг/мл: однофазные необратимые кривые с трансмиссией от 60 до 100%.



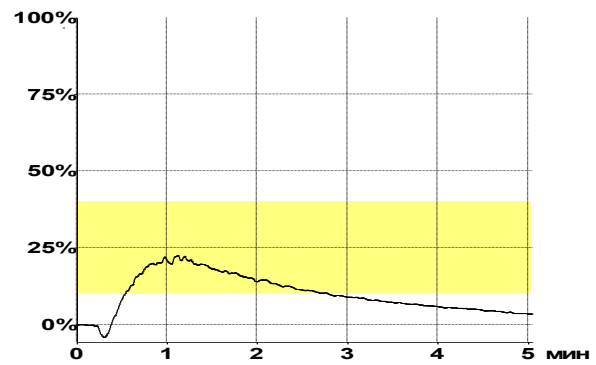
АДФ 10 мкг/мл



АДФ 5 мкг/мл

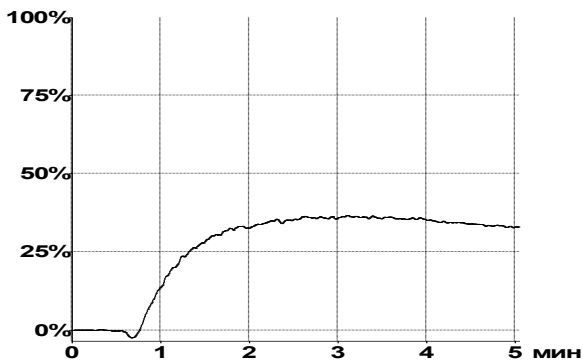


АДФ 2,5 мкг/мл

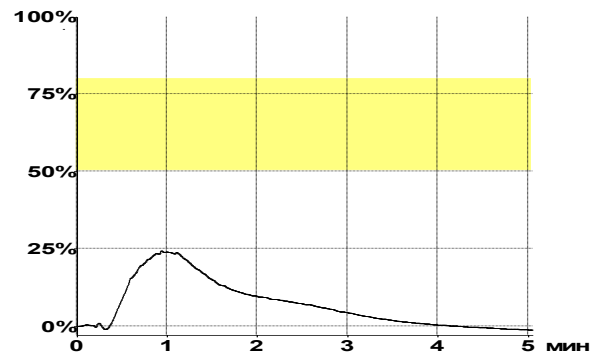


АДФ 1,25 мкг/мл

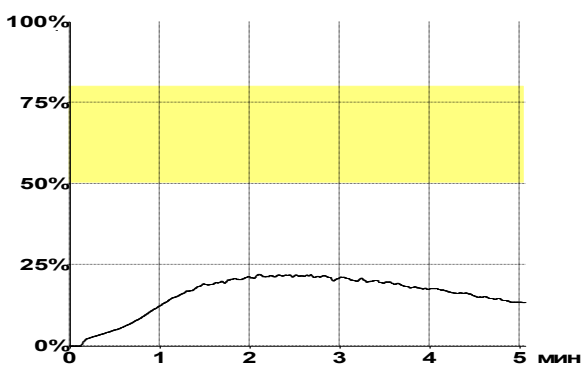
**Рисунок 2** – Агрегатограммы пациента с лабораторной аспиринорезистентностью



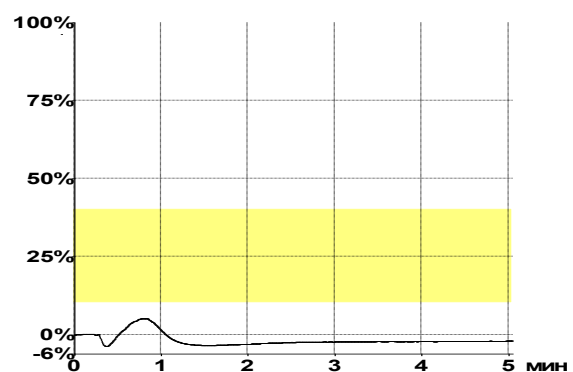
АДФ 10 мкг/мл



АДФ 5 мкг/мл



АДФ 2,5 мкг/мл



АДФ 1,25 мкг/мл

**Рисунок 3** – Агрегатограммы пациента с лабораторной аспириночувствительностью

Пациенты с сохранённой чувствительностью к аспирину имели однофазные необратимые/обратимые кривые с трансмиссией не более 50%, что указывает на снижение агрегационной активности тромбоцитов за счёт блокирования фазы высвобождения, проявившееся отсутствием второй волны по %-кривой агрегации тромбоцитов.

### **3. Диагностика состояния агрегации тромбоцитов при комбинированной антиагрегантной терапии**

Пациентам, у которых при поступлении была выявлена ААР ( $n = 14$ ), была назначена двойная антиагрегантная терапия препаратами АСК (ТромбоАСС) и клопидогрелем. Последний назначался с нагрузочной дозой 300 мг и дальнейшего приема в дозе 75 мг 1 раз в день вечером. На 5-й день приема 2-й антиагрегантной терапии выборочно было произведено исследование агрегационной активности тромбоцитов.

При анализе агрегатограмм было выявлено подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов.

Таким образом, у исходно ААР пациентов при выборочном исследовании агрегации тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии отмечалось снижение амплитуды агрегационных кривых, что свидетельствует о чувствительности к принимаемым препаратам (АСК и клопидогрелю).

Для оценки приверженности к терапии, наличия побочных эффектов, частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий или летальных исходов пациенты с исходной агрегационной аспиринорезистентностью наблюдались через 6 (3-й визит), 12 (4-й визит) и 24 (5-й визит) месяца.

### **4. Клинические проявления и лабораторные показатели у больных ИБС с исходной агрегационной аспиринорезистентностью**

На I этапе (визит 1-й, 1-2-й день госпитализации) из 100 пациентов, включенных в исследование, у 14 была выявлена ААР лабораторным методом и у 86 пациентов – ААЧ.

Сравнение групп с наличием ( $ААР_{исх}$ ) и отсутствием ( $ААЧ_{исх}$ ) АР на этом этапе позволило выявить анамнестические данные, показатели клинического состояния и результаты лабораторных исследований со статистически значимым различием между группами (таблица 2).

**Таблица 2** – Сравнительная клиническая характеристика пациентов с наличием и отсутствием агрегационной аспиринорезистентности – 1-й визит

<i>Критерий</i>	<i>ААР<sub>уч</sub> (n = 14)</i>	<i>ААЧ<sub>уч</sub> (n = 86)</i>	<i>p</i>
Средний возраст, лет	65,9 (59,9–71,9)	60,9 (58,7–63,1)	0,096 <sup>St</sup>
Мужчины, чел	42,9% (21,4–67,4%)	61,6% (51,1–71,2%)	0,185 <sup>X</sup>
Женщины, чел	57,1% (32,6–78,6%)	38,4% (28,8–48,9%)	0,185 <sup>X</sup>
Курение, чел	14,3% (4,0–39,9%)	33,7% (24,6–44,2%)	0,145 <sup>X</sup>
Ожирение (ИМТ > 30)	57,1% (32,6–78,6%)	25,6% (17,5–35,7%)	<b>0,017<sup>X</sup></b>
Атерогенная дислипидемия, чел (%)	85,7% (63,1–99,6%)	45,3% (35,0–55,9%)	<b>0,005<sup>X</sup></b>
МС, чел (%)	85,7% (63,1–99,6%)	65,1% (54,8–74,%)	0,126
Длительность ИБС в годах	9,93 (5,27–14,6)	3 (Q 1–6)	<b>0,004<sup>MU</sup></b>
Нестабильная стенокардия	71,4% (45,4–88,3%)	50% (39,7–60,3%)	0,136 <sup>X</sup>
<i>Давность возникновения нестабильной стенокардии:</i>			
меньше суток	21,4% (7,6–47,6%)	23,3% (15,6–33,2%)	0,880 <sup>X</sup>
2–3 дня	21,4% (7,6–47,6%)	13,9% (8,2–22,8%)	0,468 <sup>X</sup>
4–7 дней	21,4% (7,6–47,6%)	17,4% (10,9–26,8%)	0,719 <sup>X</sup>
неделя	35,7% (16,34–61,2%)	17,4% (10,89–26,8%)	0,113 <sup>X</sup>
больше недели	0	11,6% (6,4–20,1%)	0,179 <sup>X</sup>
Стабильная стенокардия напряжения	57,14% (32,6–78,6%)	39,5% (29,9–50,1%)	0,216 <sup>X</sup>
<i>Дата диагноза ССтН:</i>			
1 год	7,14% (1,27–31,5%)	24,4% (16,6–34,5%)	0,148 <sup>X</sup>
2 года	0	10,5% (5,61–18,7%)	0,204 <sup>X</sup>
Более 2 лет	57,1% (32,6–78,6%)	29,07% (20,53–39,4%)	<b>0,038<sup>X</sup></b>
Постинфарктный кардиосклероз	28,6% (11,7–54,6%)	23,3% (15,6–33,2%)	0,666 <sup>X</sup>
Гипертоническая болезнь	100% (78,47–100%)	90,7% (82,7–95,21%)	0,234 <sup>X</sup>
Мерцательная аритмия	28,6% (11,7–54,7%)	9,3% (4,79–17,3%)	<b>0,040<sup>X</sup></b>
ХСН NYHA	92,9% (68,5–98,7%)	66,3% (55,8–75,4%)	<b>0,044<sup>X</sup></b>
ХСН I ФК NYHA, чел (%)	14,3% (4,0–39,9%)	23,3% (15,6–33,2%)	0,452 <sup>X</sup>
ХСН II ФК NYHA, чел (%)	71,4% (45,6–88,3%)	40,7% (30,9–51,7%)	<b>0,032<sup>X</sup></b>
ХСН III ФК NYHA, чел (%)	7,14% (1,27–31,5%)	4,65% (1,82–11,7%)	0,692 <sup>X</sup>
Сахарный диабет	35,7% (16,3–61,2%)	19,8% (12,7–29,4%)	0,182 <sup>X</sup>
ЦВБ	21,4% (7,6–47,6%)	13,9% (8,17–22,8%)	0,468 <sup>X</sup>
ХВН	21,4% (7,6–47,6%)	4,65% (1,82–11,4%)	<b>0,023<sup>X</sup></b>
ХОБЛ	0	13,9% (8,17–22,8%)	0,136 <sup>X</sup>
Боли в области сердца за грудиной	85,7% (60,1–95,9%)	62,8% (52,2–72,6%)	0,093 <sup>X</sup>
Слабость	71,4% (45,4–88,3%)	73,3% (63,1–81,5%)	0,886 <sup>X</sup>
Повышенная утомляемость	71,4% (45,4–88,3%)	61,6% (51,1–71,2%)	0,481 <sup>X</sup>
Головная боль	35,7% (16,3–61,2%)	25,6% (17,5–35,7%)	0,428 <sup>X</sup>
Одышка	64,3% (38,8–83,7%)	43% (33,1–53,6%)	0,139 <sup>X</sup>
– одышка при физ. нагрузке	88,9% (56,5–98%)	59,5% (43,5–73,7%)	0,096 <sup>X</sup>
– одышка при незначит. физ.	11,1% (1,99–43,5%)	40,5% (26,4–56,5%)	0,096 <sup>X</sup>
ЧСС, уд. в мин	80,4 (72,3–88,6)	77,8 (73,4–82,2)	0,618 <sup>St</sup>
АД систолическое мм рт. ст.	151,8 (133,9–169,6)	143,7 (138,5–148,9)	0,241 <sup>St</sup>
АД диастолическое мм рт. ст.	86,8 (77,5–96,1)	85 (Q 80;90)	0,795 <sup>MU</sup>
Гиперхолестеринемия	57,1% (32,6–78,6%)	59,3% (48,7–69,1%)	0,879 <sup>X</sup>
Гипергликемия	50% (26,8–73,2%)	23,3% (15,6–33,2%)	<b>0,037<sup>X</sup></b>

Примечания: St- критерий Стьюдента; MU-критерий Манна-Уитни, X- хи квадрат

При анализе результатов рутинных лабораторных исследований у больных с ААР<sub>исх</sub> наблюдалась тенденция к более высокому уровню холестерина, общего билирубина и АЧТВ (таблица 3). В обеих группах наблюдалась повышенная относительно референтного интервала концентрация глюкозы. В группе ААР<sub>исх</sub> было выявлено статистически значимое повышение белка в моче (в 1,75 раза,  $p = 0,043$ ).

**Таблица 3** – Лабораторные показатели у пациентов с наличием и отсутствием агрегационной аспиринорезистентности – 1-й визит

Показатель	ААР <sub>исх</sub> (n = 14)	ААЧ <sub>исх</sub> (n = 86)	p
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,09 (4,08–4,11)	4,32 (3,9–4,74)	0,370 <sup>St</sup>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,44 (7,9–10,9)	9,34 (8,76–9,91)	0,896 <sup>St</sup>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	201,3 (188,2–214,3)	197,4 (160,1–234,7)	0,859 <sup>St</sup>
Гемоглобин, г/л	142,2 (129,4–155)	145,5 (142,3–148,8)	0,482 <sup>St</sup>
СОЭ, мм/ч	13,9 (7,28–20,6)	8 (Q 4–18)	0,470 <sup>MU</sup>
ОХС, ммоль/л	6,34 (5,8–6,88)	5,76 (5,51–6,01)	0,080 <sup>St</sup>
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,5–2,4)	1,8 (1,4–2,7)	0,552 <sup>St</sup>
Креатинин, мкмоль/л	94,5 (80,2–108,8)	95 (Q 77,7–105)	0,501 <sup>MU</sup>
Мочевина, ммоль/л	6,36 (5,29–7,42)	5,3 (Q 4,8–7)	0,300 <sup>MU</sup>
Мочевая кислота, мкмоль/л	441,8 (85,3–798,2)	453,9 (410,9–496,9)	0,671 <sup>St</sup>
Калий, ммоль/л	4,2 (3,96–4,45)	4,28 (4,15–4,4)	0,650 <sup>St</sup>
Общий белок, г/л	69,6 (65,9–73,3)	67 (Q 64–70)	0,579 <sup>MU</sup>
Общий билирубин, мкмоль/л	12,1 (8,56–15,7)	9 (Q 6–10,8)	0,080 <sup>MU</sup>
АЛТ, Ед/л	30,9 (15,3–46,5)	25 (Q 18–32,5)	0,467 <sup>MU</sup>
АСТ, Ед/л	24,4 (15,9–32,9)	18 (Q 16–25)	0,893 <sup>MU</sup>
ЛДГ, Ед/л	304,7 (241,4–368,1)	262 (Q 216–343,5)	0,773 <sup>MU</sup>
Глюкоза, ммоль/л	7,17 (5,62–8,72)	6,3 (Q 5,7–6,98)	0,785 <sup>MU</sup>
АЧТВ, с	40,6 (28,2–53,1)	29,5 (Q 25,4–32,8)	0,062 <sup>MU</sup>
Фибриноген, г/л	3,69 (2,25–5,14)	3,61 (3,2–4,03)	0,901 <sup>St</sup>
ПТИ, %	94,3 (86,3–102,4)	92,1 (88,5–95,7)	0,640 <sup>St</sup>
Отн. плотность мочи, у.е.	1016 (1011–1022)	1020 (Q 1010–1030)	0,313 <sup>MU</sup>
Белок в моче, г/л	0,14 (0,02–0,25)	0,08 (0,06–0,1)	<b>0,043<sup>St</sup></b>
Кетоны в моче	0	6,98% (3,24–14,4%)	0,308 <sup>X</sup>
Глюкоза в моче	7,14% (1,27–31,5%)	4,65% (1,82–11,4%)	0,692 <sup>X</sup>
Бактериурия	14,29% (4,01–39,9%)	3,49% (1,19–9,76%)	0,086 <sup>X</sup>

Оценка результатов измерения кардиомаркеров в исследуемых группах показала, что у пациентов с ААЧ<sub>исх</sub> наблюдается более высокий уровень тропонина Т (в 1,75 раза,  $p = 0,024$ ). При этом по уровню тропонина I, измеренному высокочувствительным методом, различий выявлено не было (таблица 4). Обращает на себя внимание повышенный уровень D-димера в обеих группах, что, по всей видимости, обусловлено активацией процессов фибринолиза как компенсаторного последствия активации свертывания крови.



Также при измерении маркера хронической сердечной недостаточности NT-proBNP статистически значимых различий между группами выявлено не было.

**Таблица 4** – Биохимические маркеры у пациентов с наличием и отсутствием агрегационной аспиринорезистентности – 1-й визит

Показатель	ААР <sub>исх</sub> (n = 14)	ААЧ <sub>исх</sub> (n = 86)	p
Тропонин Т, нг/мл	57,1 (39,7–74,6)	100 (Q 50–157,5)	0,024 <sup>MU</sup>
Тропонин I, нг/л	0,72 (0,08–2,23)	0,016 (Q 0–0,22)	0,837 <sup>MU</sup>
СК-МВ, Ед/л	12,2 (0–32,4)	3,6 (Q 1,32–37,5)	0,303 <sup>MU</sup>
D-димер, мкг/мл	1,45 (0,2–2,7)	0,89 (Q 0,52–1,29)	0,704 <sup>MU</sup>
NT-proBNP, пг/мл	107 (Q 49,3–396)	114 (Q 34–489)	1,000 <sup>MU</sup>

Таким образом, у пациентов с ААР<sub>исх</sub> по сравнению с ААЧ больными статистически значимо чаще встречались пациенты, у которых отмечался более длительный анамнез ИБС, осложнения основного заболевания и изменения в лабораторных показателях.

### **5. Клинические проявления и лабораторные показатели у больных ИБС с приобретённой агрегационной аспиринорезистентностью**

Дальнейший анализ данных проводился для пациентов из группы с отсутствием ААР при включении в исследование (86 пациентов). Из них у 43% (37 пациентов) ААР развилась на госпитальном этапе (ААР<sub>госп</sub>), у 57% (49 пациентов) на госпитальном этапе ААР выявлено не было (ААЧ<sub>госп</sub>). Клиническая характеристика данных групп представлены в таблице 5.

Группы пациентов с ААР<sub>госп</sub> и ААЧ<sub>госп</sub> были сопоставимы по полу и возрасту. Метаболический синдром статистически значимо наблюдался чаще у пациентов с ААР<sub>госп</sub> по сравнению с ААЧ<sub>госп</sub> пациентами (в 1,5 раза, p = 0,007). Стабильная стенокардия напряжения чаще встречалась у пациентов с ААЧ<sub>госп</sub> (в 1,8 раза, p = 0,039). При этом приступы стенокардии за последнюю неделю чаще возникали у пациентов с ААР<sub>госп</sub> (в 1,7 раза, p = 0,002). Не наблюдалось статистически значимых различий по сопутствующим заболеваниям, за исключением ХОБЛ, которые статистически значимо чаще встречались у пациентов с ААЧ<sub>госп</sub> (в 8,3 раза, p = 0,009). Из клинических симптомов статистически значимо чаще у больных с ААР<sub>госп</sub> встречалась одышка (в 2,8 раза, p < 0,001), а именно одышка при физической нагрузке (в 4,5 раза, p < 0,001), боли в области сердца за грудиной (в 2,2 раза, p < 0,001), слабость (в 1,7 раза, p < 0,001), повышенная утомляемость (в 1,6 раза, p = 0,006), головная боль (в 2,3 раза, p = 0,024). Обращает на себя внимание тот факт, что частота состояний, которые сопровождаются одышкой, слабостью, утомляемостью, головной болью (ХСН, артериальная гипертензия) у данных групп пациентов не различается. При этом тот факт, что частота ХОБЛ выше именно у больных

с ААЧ<sub>госп</sub>, а одышка – у больных с ААР<sub>госп</sub>, позволяет предположить, что одышка у больных с ААР<sub>госп</sub> обусловлена не легочными причинами.

**Таблица 5** – Сравнительная клиническая характеристика пациентов с наличием и отсутствием развития аспиринорезистентности на госпитальном этапе – 2-й визит

Критерий	ААР <sub>госп</sub> , %, n = 37	ААЧ <sub>госп</sub> , %, n = 49	p
Средний возраст, лет	61,1 (58,0–64,2)	60,7 (57,5–63,9)	0,874 <sup>St</sup>
Мужчины, чел	25	28	0,325 <sup>X</sup>
Женщины, чел	12	21	0,325 <sup>X</sup>
Курение, чел	35,1% (21,8–51,2%)	32,6% (21,2–46,6%)	0,810 <sup>X</sup>
Ожирение (ИМТ > 30)	29,7% (17,4–45,7%)	22,4% (13,0–35,8%)	0,444 <sup>X</sup>
Атерогенная дислипидемия, чел (%)	56,8% (40,9–72,0%)	36,7% (24,0–50,5%)	0,065
МС	81,1% (67,0–92,0%)	53,1% (39,2–66,6%)	<b>0,007<sup>X</sup></b>
Длительность ИБС в годах	4,41 (2,78–6,03)	2 (Q 1–6)	0,850 <sup>MU</sup>
Нестабильная стенокардия	45,9% (31,0–61,6%)	53,0% (39,3–66,3%)	0,514 <sup>X</sup>
Кол-во приступов стенокардии за последнюю неделю	3 (Q 2–3)	1,8 (1,36–2,23)	<b>0,002<sup>MU</sup></b>
Стабильная стенокардия напряжения	27,0% (15,4–42,9%)	48,9% (35,5–62,5%)	<b>0,039<sup>X</sup></b>
Постинфарктный кардиосклероз	21,6% (11,39–37,2%)	24,4% (14,6–38,0%)	0,755 <sup>X</sup>
Гипертоническая болезнь	94,5% (82,3–98,5%)	87,7% (75,7–94,2%)	0,280 <sup>X</sup>
Мерцательная аритмия	8,11% (2,8–21,3%)	12,2% (5,73–24,2%)	0,535 <sup>X</sup>
ХСН NYHA	72,9% (57,0–84,6%)	61,2% (47,2–73,5%)	0,254 <sup>X</sup>
ХСН I ФК NYHA, чел (%)	21,6% (11,3–37,2%)	24,4% (14,6–38,0%)	0,755 <sup>X</sup>
ХСН II ФК NYHA, чел (%)	48,6% (33,4–64,1%)	34,6% (22,9–48,6%)	0,192 <sup>X</sup>
ХСН III ФК NYHA, чел (%)	5,41% (1,5–17,7%)	4,08% (1,13–13,7%)	0,773 <sup>X</sup>
Сахарный диабет	18,9% (9,48–34,2%)	20,4% (11,4–33,6%)	0,864 <sup>X</sup>
ЦВБ	10,8% (4,21–24,7%)	16,3% (8,51–29,0%)	0,465 <sup>X</sup>
ХВН	8,11% (2,8–21,3%)	2,04% (0,36–10,6%)	0,186 <sup>X</sup>
ХОБЛ	2,7% (0,48–13,8%)	22,4% (13,02–35,8%)	<b>0,009<sup>X</sup></b>
Боли в области сердца за грудиной	91,8% (78,7–97,2%)	40,8% (28,2–54,7%)	<b>&lt;0,001<sup>X</sup></b>
Слабость	94,5% (82,3–98,5%)	57,1% (43,2–69,9%)	<b>&lt;0,001<sup>X</sup></b>
Повышенная утомляемость	78,3% (62,8–88,6%)	48,9% (35,5–62,5%)	<b>0,006<sup>X</sup></b>
Головная боль	37,8% (24,0–53,9%)	16,3% (8,51–29,0%)	<b>0,024<sup>X</sup></b>
Одышка:	67,5% (51,4–80,3%)	24,4% (14,6–38,0%)	<b>&lt;0,001<sup>X</sup></b>
– одышка при физ. нагрузке	45,9% (31,0–61,6%)	10,2% (4,44–21,7%)	<b>&lt;0,001<sup>X</sup></b>
– одышка при незначит. физ. нагрузке	21,6% (11,3–37,2%)	14,2% (7,1–26,6%)	0,375 <sup>X</sup>
ЧСС, уд. в мин	74,3 (70,1–78,5)	81,5 (73,5–89,5)	0,099 <sup>St</sup>
АД систолическое мм рт. ст.	145 (137,0–152,9)	142,2 (135,2–149,1)	0,595 <sup>St</sup>
АД диастолическое мм рт. ст.	87,7 (83,8–91,5)	80 (Q 80–90)	0,188 <sup>MU</sup>
Гиперхолестеринемия	59,4% (43,4–73,6%)	59,1% (45,2–71,7%)	0,979 <sup>X</sup>
Гипергликемия	21,6% (11,3–37,2%)	24,4% (14,6–38,0%)	0,755 <sup>X</sup>

Таким образом, пациенты, у которых в период госпитализации развилась агрегационная аспиринорезистентность, характеризуются более тяжелым общим состоянием и более тяжелым течением ИБС.

Анализ данных лабораторных исследований выявил статистически значимый по критерию Манна–Уитни более высокий уровень глюкозы в

сыворотке у больных с ААЧ<sub>госп</sub>. По остальным показателям различий выявлено не было. При сравнении результатов исследования на биохимические маркеры, выполненных при поступлении, не показали статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов с наличием и отсутствием развития аспиринорезистентности на госпитальном этапе. При этом выявлена тенденция к более высоким уровням тропонина I и NT-proBNP у больных с ААР<sub>госп</sub>, что может быть объяснено более выраженной степенью повреждения сердечной мышцы вследствие более длительного и тяжелого течения ИБС.

Таким образом, лабораторные показатели, как рутинные, так и кардиоспецифические, статистически значимо не различались у больных с наличием и отсутствием развития аспиринорезистентности на госпитальном этапе.

### **6. Клинические маркеры агрегационной аспиринорезистентности**

Анализ рисков развития ААР<sub>госп</sub> по статистически значимым факторам при наличии клинических проявлений ИБС, гипертонической болезни и сопутствующей патологии показал, что риск развития ААР<sub>госп</sub> при наличии симптома одышки при физической нагрузке, связанной с ХСН, составляет 4,5 (1,83–11,09), симптома головной боли, как проявление гипертонической болезни, – 2,32 (1,09–4,94), симптома болей в области сердца за грудиной – 2,25 (1,59–3,20), слабости – 1,66 (1,28–2,14), повышенной утомляемости – 1,6 (1,15–2,23), количество приступов стенокардии за неделю > 2 раз (до госпитализации) – 1,53 (0,83–2,81). При диагнозе стабильной стенокардия напряжения риск развития ААР<sub>госп</sub> составляет 0,55 (0,30–1,01). При сопутствующем диагнозе ХОБЛ риск развития ААР<sub>госп</sub> – 0,12 (0,02–0,89).

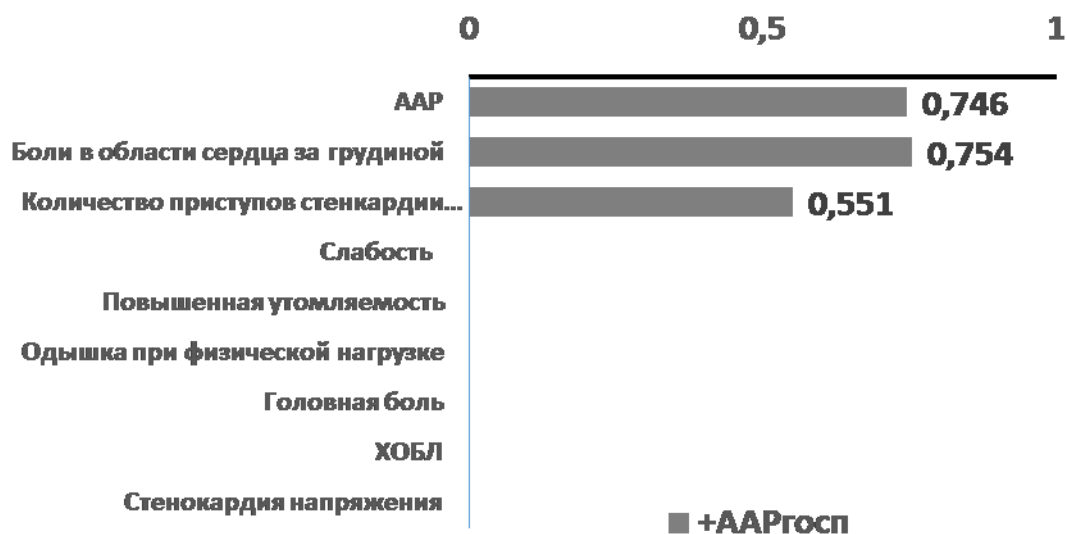
Логистический пошаговый регрессионный анализ по статистически значимым факторам развития ААР (таблица 6) выявил три наиболее значимых показателя – количество приступов стенокардии более 2 за неделю (ОШ 1,64; 95%-й ДИ 1,08–2,49,  $p = 0,020$ ), боли за грудиной (ОШ 7,36; 95%-й ДИ 1,77–30,6,  $p = 0,006$ ), одышка при физической нагрузке (ОШ 4,55; 95%-й ДИ 1,32–15,6,  $p = 0,016$ ).

### **7. Многофакторное моделирование маркёров развития агрегационной аспиринорезистентности у больных с ИБС**

Для выявления факторов, наиболее значимых в развитии ААР, был проведен многофакторный анализ методом главных компонент по статистически значимым факторам развития ААР со степенью векторного влияния более 0,1. Он выявил наибольшую значимость показателя «боли за грудиной» ( $f_r = 0,754$ ) (рисунок 4).

**Таблица 6** – Результаты логистического пошагового регрессионного анализа по статистически значимым факторам развития ААР

Показатель	ОШ	НГ 95%-й ДИ	ВГ 95%-й ДИ	p
<b>1-й ШАГ</b>				
Клинические симптомы				
Боли за грудиной	5,661	1,143	28,036	0,034
Общая слабость	2,288	0,266	19,682	0,451
Повышенная утомляемость	0,599	0,149	2,403	0,470
Головная боль	0,944	0,270	3,295	0,928
Одышка при физической нагрузке	6,452	1,574	26,441	0,01
Количество приступов стенокардии более 2 за неделю	1,703	1,076	2,695	0,023
Диагнозы				
Стабильная стенокардия напряжения	0,602	0,148	2,446	0,478
ХОБЛ	0,132	0,064	7,736	0,465
<b>5-й ШАГ</b>				
Боли за грудиной	<b>7,362</b>	<b>1,773</b>	<b>30,569</b>	<b>0,006</b>
Одышка при физической нагрузке	<b>4,55</b>	<b>1,328</b>	<b>15,584</b>	<b>0,016</b>
Количество приступов стенокардии более 2 за неделю	<b>1,640</b>	<b>1,081</b>	<b>2,489</b>	<b>0,020</b>



**Рисунок 4** – Результаты многофакторного анализа по статистически значимым факторам развития агрегационной аспиринорезистентности на госпитальном этапе у больных с ИБС

Оценка риска по таблице сопряженности при суммарном наличии наиболее значимых факторов развития ААР таких, как боли в области сердца за грудиной, одышка при физической нагрузке, наличие приступов стенокардии более 2 за неделю, показала, что риск развития ААР при наличии всех факторов составляет 4,64 (95%-й ДИ 2,08–10,3) от риска развития при отсутствии хотя бы одного фактора, а шанс развития ААР при наличии всех факторов составляет

9,36 (95%-й ДИ 3,21–27,5) от шанса развития при отсутствии хотя бы одного фактора (таблица 7).

**Таблица 7** – Оценка риска по таблице сопряжённости при суммарном наличии наиболее значимых факторов развития ААР

<i>Показатель</i>	<i>Развитие ААР</i>	<i>Отсутствие ААР</i>
Количество пациентов с суммарным наличием боли в области сердца, одышки при физ. нагрузке, наличием приступов стенокардии более 2 за неделю	<b>21</b>	<b>6</b>
Абсолютный риск развития ААР ( <b>чувствительность</b> по развитию ААР и <b>специфичность</b> по отсутствию ААР)	<b>56,76%</b> (40,91–71,33%)	<b>12,24%</b> (5,73–24,24%)
Естественная частота развития ААР	<b>57/100</b> пациентов	<b>12/100</b> пациентов
Относительный риск	Риск развития ААР при наличии всех факторов составляет <b>4,64 (2,08–10,3)</b> от риска развития при отсутствии хотя бы одного фактора	
Повышение абсолютного риска	Риск развития ААР при наличии всех факторов больше на <b>44,5% (24,6%–60,4%)</b> , чем при отсутствии хотя бы одного фактора	
Повышение относительного риска	Наличие всех факторов увеличивает риск развития ААР в <b>3,63 (1,08–9,32)</b> раза	
Шанс развития ААР	<b>1,31</b> (0,08–1,44)	<b>0,14</b> (0,19–2,99)
Отношение шансов	Шанс развития ААР при наличии всех факторов составляет <b>9,36 (3,21–27,5)</b> от шанса развития при отсутствии хотя бы одного фактора	
Индекс потенциального вреда	<b>2 (2-3)</b> число пациентов, у которых необходимо присутствие всех факторов, чтобы у одного дополнительного пациента развилась ААР	

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Пациенты с наличием агрегационной аспиринорезистентности исходно при сравнении с пациентами без агрегационной аспиринорезистентности характеризуются более тяжёлым клиническим состоянием (ожирение выявлено в 2,2 раза чаще,  $p = 0,017$ ; гипергликемия – в 2,1 раза чаще,  $p = 0,037$ ; высокая частота сопутствующей патологии – в 4,6 раза чаще наблюдалась варикозная болезнь нижних конечностей,  $p = 0,023$ ), более высокой концентрацией белка в моче (в 1,75 раза,  $p = 0,043$ ) и более низкой концентрацией тропонина Т (в 1,75 раза меньше,  $p = 0,024$ ).

2. У больных с развившейся агрегационной аспиринорезистентностью по сравнению с больными без таковой на госпитальном этапе чаще выявлялись–

одышка, как проявление хронической сердечной недостаточности (в 2,8 раза,  $p < 0,001$ ), боли в области сердца за грудиной (в 2,2 раза,  $p < 0,001$ ), слабость (в 1,7 раза,  $p < 0,001$ ), повышенная утомляемость (в 1,6 раза,  $p = 0,006$ ), головная боль на фоне гипертонической болезни (в 2,3 раза,  $p = 0,024$ ), без статистической значимости различий уровня лабораторных маркёров.

3. Статистически значимыми предикторами развития агрегационной аспиринорезистентности являются одышка при физической нагрузке, связанная с хронической сердечной недостаточностью – риск повышен в 4,5 раза (1,83–11,09), головной боли на фоне гипертонической болезни – в 2,32 раза (1,09–4,94), болей в области сердца за грудиной – в 2,25 раза (1,59–3,20), слабости – в 1,66 раза (1,28–2,14), повышенной утомляемости – в 1,6 раза (1,15–2,23), количество приступов стенокардии за последнюю неделю до госпитализации  $> 2$  раз – в 1,53 раза (0,83–2,81).

4. Взаимосвязь развития агрегационной аспиринорезистентности по результатам многофакторного анализа наиболее выражена с наличием боли в области сердца за грудиной ( $f_r = 0,754$ ). Симптом «боли за грудиной» является наиболее значимым клиническим маркёром агрегационной аспиринорезистентности.

5. Шанс развития агрегационной аспиринорезистентности при суммарном наличии наиболее значимых факторов, таких, как боли в области сердца за грудиной, одышки при физической нагрузке и количестве приступов стенокардии за неделю до госпитализации  $> 2$  раз, возрастает в 9,36 (3,22–27,52) раза от шанса развития при отсутствии хотя бы одного фактора.

### **Практические рекомендации**

1. Пациентам с ИБС при госпитализации и в период госпитализации рекомендуется проводить лабораторное исследование агрегации тромбоцитов с целью выявления аспиринорезистентности, так как биохимических маркёров диагностики и прогнозирования аспиринорезистентности в настоящее время не существует.

2. При отсутствии возможности проведения лабораторного исследования агрегации тромбоцитов оценку предрасположенности пациента к развитию аспиринорезистентности рекомендуется проводить по клиническим показателям – одышка при физической нагрузке, как проявление ХСН, и загрудинная боль.

3. При выявлении у пациента предрасположенности к аспиринорезистентности рекомендуется коррекция стандартных схем антиагрегантной терапии (двойная антиагрегантная терапия или назначение антиагреганта с другим механизмом действия, чем АСК).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Политидис, Р.Р. Стандартизация оценки турбидиметрического метода исследования агрегационной активности тромбоцитов / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, Р.Р. Политидис [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2012. – № 2. – С. 122–128.
2. Политидис, Р.Р. Диагностика агрегационной аспиринорезистентности у больных с перенесенным инфарктом миокарда при вторичной профилактике тромботических осложнений / П.П. Огурцов, А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, Р.Р. Политидис [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина» – 2012. – № 2. – С. 116–121.
3. Политидис, Р.Р. Особенности агрегационной чувствительности тромбоцитов при приёме ацетилсалициловой кислоты у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной ишемическим инсультом / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, Р.Р. Политидис [и др.] // Тезисы IV Всероссийской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – Самара, 2012. – С. 60–61.
4. Политидис, Р.Р. Референтная стандартизация агрегатограмм тромбоцитов / Р.Р. Политидис, П.П. Огурцов, Ю.В. Поканич // Тезисы Второй Российской научно-практической конференции «Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии» (Москва, 2013 г.) // Вестник последипломного медицинского образования. – 2013. – № 3. – С. 46.
5. Политидис, Р.Р. Типовые агрегатограммы тромбоцитов при приёме ацетилсалициловой кислоты / Р.Р. Политидис, П.П. Огурцов, Ю.В. Поканич // Тезисы Второй Российской научно-практической конференции «Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии» (Москва, 2013 г.) // Вестник последипломного медицинского образования. – 2013. – № 3. – С. 47–49.
6. Политидис, Р.Р. Маркеры развития агрегационной аспиринорезистентности у больных с ишемической болезнью сердца / Р.Р. Политидис, О.В. Лянг, А.Г. Кочетов // Лабораторная служба. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 37–41.
7. Политидис, Р.Р. Клинические и лабораторные предикторы развития агрегационной аспиринорезистентности у больных с ИБС / Р.Р. Политидис, О.В. Лянг, Н.В. Кобелевская [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2017. – № 4. – С. 55–63.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААР	– агрегационная аспиринорезистентность
ААЧ	– агрегационная аспириночувствительность
АГ	– артериальная гипертензия
АДФ	– аденозиндифосфат
АР	– аспиринорезистентность
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТ	– агрегация тромбоцитов
ВНОК	– Всероссийское Научное Общество Кардиологов
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ДИ	– доверительный интервал
ИАТ	– индуцированная агрегация тромбоцитов
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
МА	– мерцательная аритмия
МНО	– международное нормализованное отношение
МС	– метаболический синдром
НСт	– нестабильная стенокардия
ОАК	– общеклинический анализ крови
ОАМ	– общеклинический анализ мочи
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОР	– относительный риск
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПТИ	– протромбиновый индекс
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССтН	– стабильная стенокардия напряжения
ТГ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ХВН	– хроническая венозная недостаточность
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ	– цереброваскулярная болезнь
ЦОГ	– циклооксигеназа
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхо-кардиография
BNP/proBNP	– мозговой натрийуретический пептид
NYHA	– New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
Tx	– тромбосан



**Политидис Рита Романовна (Российская Федерация)**  
**Клинические и биохимические маркёры развития агрегационной**  
**аспиринорезистентности у больных с ИБС**

В исследование было включено 100 пациентов с ИБС, с диагнозами нестабильная и стабильная стенокардия, получающих АСК в дозе 100 мг в сутки. Агрегационную активность тромбоцитов определяли по методу Борна и О'Брайена с высокими и средними дозами индуктора агрегации АДФ. Наличие фазы высвобождения по кривой агрегации на фоне приёма АСК считали наличием ААР. Исходная ААР была выявлена у 14% пациентов. У больных с исходной ААР (n = 14) и без ААР (n = 86) были выявлены статистически значимые различия по ряду клинических и лабораторных показателей. При дальнейшем наблюдении у 37% пациентов без исходной ААР была выявлена лабораторная аспиринорезистентность. У 49 % больных на госпитальном этапе ААР выявлена не была. У пациентов, у которых ААР развилась на госпитальном этапе (n = 37) по сравнению с аспириночувствительными пациентами (n = 49) статистически значимо чаще отмечались общая слабость, повышенная утомляемость, одышка при физической нагрузке, головная боль, боли в области сердца за грудиной. По биохимическим показателям статистически значимых различий в исследуемых группах выявлено не было. Наибольшая значимость при факторном анализе статистически значимых факторов развития ААР была выявлена у показателя «боли в области сердца за грудиной».

**Politidis Rita Romanovna (Russian Federation)**  
**Clinical and biochemical markers of development of the aggregational**  
**Aspirinoreistance in patients with ischemic heart disease**

The study included 100 patients with coronary artery disease, with diagnoses of unstable and stable angina receiving ASA in dose 100 mg per day. Platelet aggregation was determined by the method of Born and O'Brien with high and middle doses of the inducer of aggregation ADP. The presence phase of the release curve aggregation in patients receiving ASA believed the presence of AAR. Initial AAR was diagnosed in 14% of patients. In patients with baseline AAR (n = 14) and without ADA (n = 86) had statistically significant differences in several clinical and laboratory parameters. Upon further observation we identified laboratory aspirin resistance in 37% of patients without baseline AAR. AAR were not identified in 49% of patients at the hospital stage. Patients with developed AAD comparing to aspirinsensitive patients had statistically significantly more often mentioned general weakness, fatigue, shortness of breath on exertion, headache, pain in the heart area in the chest. There are no statistically significant differences in biochemical indicators in the groups. The most significant for factor analysis of statistically significant factors in the development of AAR was detected in the indicator "pain in the heart area in the chest".