

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

НИЗАМОВА

Лилия Талгатовна

**ФАКТОРЫ РИСКА ПРИ ОЦЕНКЕ АНТИАГРЕГАНТНОГО ЭФФЕКТА У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
В.И. Рузов

Ульяновск - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Тромбообразование и агрегация тромбоцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	11
1.2. Ацетилсалициловая кислота в профилактике тромбозов при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	15
1.3. Проблемы аспиринорезистентности при сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности.....	21
1.4. Генетические аспекты аспиринорезистентности.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования.....	38
2.2. Методы исследования.....	43
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	43
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	44
2.3. Методы статистического анализа данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	47
3.1. Влияние различных факторов кардиоваскулярного риска на функциональную активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	47
3.2. Агрегация тромбоцитов у пациентов с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца.....	56
3.3. Агрегационная способность тромбоцитов, ее связь с активностью системного воспаления и полиморфизмом гена ITGA2.....	63
3.4. Функциональная активность тромбоцитов на фоне различной	

дозы и длительности антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	67
3.5. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на эффективность двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.....	84
3.6. Сердечно-сосудистые катастрофы, связь с агрегацией тромбоцитов и полиморфизмом гена ITGA2.....	88
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ВЫВОДЫ.....	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время мир охватила эпидемия хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и, в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний (ВОЗ, 2015; Estel C. et al., 2016). В России в структуре смертности от всех причин преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (Оганов Р.Г., 2013) и основных причин сердечно-сосудистых катастроф всего две: это артериальная гипертония (АГ) и атеротромбоз. Таким образом, краеугольным камнем снижения сердечно-сосудистой смертности является антигипертензивная и антиагрегантная терапия. Рекомендации по лечению стабильной ИБС (2014) и национальные рекомендации по кардиоваскулярной терапии (2017) и европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016) однозначно рекомендуют ацетилсалициловую кислоту как средство профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов со стабильной стенокардией, с инфарктом миокарда в хронической фазе (более 12 месяцев назад) и с некардиоэмболическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

Однако в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2017г. сказано: «Назначение аспирина не влияет на прогноз ХСН и в некоторых случаях ослабляет действие основных средств лечения. Поэтому назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у пациентов, перенесших ОКС не более 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия». А известно, что самым частым осложнением и коморбидным состоянием при ишемической болезни сердца является хроническая сердечная недостаточность (Национальные рекомендации, 2013).

При этом, уровень смертности при ХСН очень высокий – почти 60% в течение 5 лет после постановки диагноза. Следует отметить что, эта цифра выше у пациентов, которые находились на стационарном лечении (Stewart S. et al., 2001, 2010, Jhund P.S. et al., 2009). Эффективная терапия снизила частоту неблагоприятных исходов с ХСН в последние годы на 30–50% с небольшим, но

выраженным снижением смертности (Stewart S. et al., 2001 и 2010; Jhund P.S. et al., 2009).

Как известно, доля тромбозов артерий, связанных с эрозией атеросклеротической бляшки, в структуре общей смертности составляет около 28% (Жарков А.П. и др., 2012), при этом пациенты с ХСН имеют увеличенный риск внезапной смерти, инсульта и венозных тромбозов (Stewart S. et al., 2002; McMurray J.J. et al., 2005). Ретроспективные анализы крупных многоцентровых исследований по хронической сердечной недостаточности показывают, что уровень тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН колеблется от 1,5 до 3,5 %, при этом частота данного вида осложнений максимальна у пациентов с тяжелой ХСН (Мингазетдинова Л.Н. и др., 2004; Оганов Р.Г. и др., 2004; Dries D.L. et al., 1994), это подтверждает целесообразность и актуальность антитромботической терапии у данных пациентов.

Единообразного определения «аспиринорезистентности» сегодня не существует. Предлагаются различные возможные синонимы термина «резистентность»: «вариабельность ответа на терапию аспирином» и «неудача лечения», «остаточная гиперагрегация тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии». Распространенность этого явления считается достаточно высокой и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48% (Gum P.A. et al., 2001; Eikelboom J.W. et al., 2002; Gum P.A. et al., 2003; Grundmann K. et al., 2003; Chen W-H. et al., 2004; Patrono C. et al., 2004).

Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу (Michelson A.D. et al., 2005), к числу возможных механизмов неэффективности лечения ацетилсалициловой кислотой включают причины, обусловленные следующими факторами:

- Низкая приверженность к терапии, недостижение оптимальной дозы препарата, плохая абсорбция из ЖКТ, конкурентное взаимодействие с другими принимаемыми препаратами.
- Функциональное состояние тромбоцитов.

- Взаимодействие тромбоцитов с другими клетками крови: эндотелиальные клетки и моноциты могут синтезировать свой собственный TxA_2 .
- Генетическим полиморфизмом рецепторов GP IIb/IIIa и коллагена, ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксансинтетазы.
- И другими факторами, такими, как: курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка, стресс и другие.

При этом, данные литературы в отношении факторов, влияющих на эффективность антиагрегантной терапии (гипергликемия, сдвиги липидного профиля, гендерно-возрастные особенности, ожирение) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, часто неоднозначны, или мнения различных исследователей о значении факторов в развитии различных нарушений функциональной активности тромбоцитов противоположны (Жук М.Ю. и др., 2003; Шпак И.Р. и др., 2007; Волков В.И. и др., 2009; Кудлай О.А., 2012).

Цель исследования

Определить факторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией.

Задачи исследования

1. Изучить агрегационную активность тромбоцитов у пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью, влияние немодифицируемых (пол, возраст) и модифицируемых (курение, ожирение, дислипидемии) факторов кардиоваскулярного риска на функциональную активность тромбоцитов у пациентов с ИБС.
2. Изучить функциональную активность тромбоцитов у пациентов с различным функциональным классом ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией левого желудочка.
3. Выявить связь между агрегацией тромбоцитов и полиморфизмом гена ITGA2 и активностью системного воспаления у пациентов с ХСН, обусловленной

ИБС и АГ

4. Изучить функциональную активность тромбоцитов при монотерапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

5. Изучить влияние двойной антиагрегантной терапии на функциональную активность тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС.

Научная новизна работы

1. Расширены теоретические представления о значении кардиоваскулярных факторов риска и генетических дефектов (ТТ-аллель гена ITGA2) в нарушениях функциональной активности тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

2. Установлено значение генетического фактора, системного воспаления, а также функционального класса ХСН в развитии агрегации тромбоцитов.

3. Уточнена эффективность различной продолжительности монотерапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

4. Выявлено значение ожирения как независимого фактора недостаточного антиагрегантного эффекта моно – и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

Практическая значимость работы

Обоснована необходимость оценки агрегационной активности тромбоцитов при ишемической болезни сердца, осложненной ХСН для прогнозирования эффекта и стратификации пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом моно-и двойной антитромбоцитарной терапии.

Тяжесть функционального класса ХСН, коморбидность причин ХСН и полиморфизм гена коллагена ассоциируются с недостаточным антиагрегантным

эффектом.

Положения, выносимые на защиту

1. Повышение агрегационной активности тромбоцитов ассоциировано с ишемической этиологией ХСН, тяжестью функционального класса ХСН, активностью провоспалительного цитокина и ТТ-аллелем гена коллагена (ITGA2)
2. Монотерапия ацетилсалициловой кислотой сопровождается отсутствием антиагрегантного эффекта у 38% пациентов с ХСН, имеет обратную зависимость с функциональным классом сердечной недостаточности. Остаточная гиперактивность тромбоцитов у пациентов с ХСН на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой встречается в 3 раза чаще по сравнению с пациентами, получающими двойную антиагрегантную терапию.
3. Ожирение, наличие сниженной фракции выброса и ТТ-аллеля гена ITGA2 являются предиктором недостаточного антиагрегантного эффекта при моно- и двойной антитромбоцитарной терапии.

Апробация результатов исследования

Результаты работы доложены на V Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с IX Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XXI Ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром: проблемы и достижения» (Узбекистан, Ташкент, 2014); X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по Артериальной Гипертонии (Москва, 2014); XI Международном конгрессе «Кардиостим» (Москва, 2014); III Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2014); 49-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Медицина и современность. Теория, практика, перспективы» (Ульяновск, 2014); Образовательном форуме «Российские дни сердца» Санкт-Петербург, 2014); 5-й Всероссийской конференции с Международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2014); Российском национальном конгрессе

кардиологов 2014 «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); VII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике» (Москва, 2014); XIV Конгрессе «Сердечная недостаточность 2014» (Москва, 2014); Конгрессе EUROTHROMBOSIS: Update on Thrombosis Meeting of the Working Group on Thrombosis European Society of Cardiology (Милан, 2015); 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы» (Ульяновск, 2017); 53-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества» (Ульяновск, 2018).

Внедрение работы

Результаты исследования используются в процессе преподавания цикла «Внутренние болезни» на медицинском факультете ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» и в работе ГУЗ «Тереньгульская районная больница» (Ульяновская область, Тереньгульский район), ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн» (г. Ульяновск).

Личный вклад автора

Личный вклад автора - непосредственное участие в планировании программы диссертационного исследования, самостоятельный отбор пациентов с хронической сердечной недостаточностью, активное участие в клинико-лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, формирование массива, необходимых для исследования данных, в том числе электронного, проведение статистической обработки собранного материала, участие во внедрении полученных результатов в процесс обучения студентов медицинского факультета на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО УлГУ, а также в лечебно-профилактическую работу медицинской организации ГУЗ «Тереньгульская районная больница» (Ульяновская область, Тереньгульский район).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 7 – в рецензируемых журналах перечня ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Тромбообразование и агрегация тромбоцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях

В Российской Федерации в структуре смертности преобладает сердечно-сосудистая смертность (Оганов Р.Г., 2013, Бойцов С. А. и др., 2017) и есть две основные причины сердечно-сосудистых катастроф – это артериальная гипертония (АГ) и атеротромбоз. Таким образом, краеугольным камнем снижения сердечно-сосудистой смертности является антигипертензивная и антиагрегантная терапия.

В основе большинства сердечно-сосудистых осложнений лежит тромбоз, обусловленный эрозией и разрывом атеросклеротической бляшки, процесс тромбообразования на сосудах, пораженных атеросклеротическим процессом, приводит к развитию таких сосудистых катастроф как острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт. Считается, что доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет около 28% (Жарков А.П. и др., 2012; Бойцов С. А. и др., 2017). Эндovasкулярное тромбообразование это сложный процесс взаимоотношения и взаимовлияний различных этиологических факторов и патогенетических механизмов, которые различаются по значимости и могут действовать как последовательно, так и одновременно. При их одновременном воздействии интеграция взаимодействия каждого из них на отдельные звенья и этапы свертывающей системы крови ведет к усилению влияния главного этиологического фактора.

Возникновение и развитие внутрисосудистого тромбоза зависит как от состояния сосудистой стенки, тромбоцитарного и плазменного компонентов системы регулирования агрегатного состояния крови, реологических свойств крови, параметров кровообращения, так и от разнообразных гуморальных факторов и ятрогенных воздействий, к которым можно отнести в первую очередь неспецифическое действие медикаментозной терапии (Pettersen A. et al., 2015).

С точки зрения О.К. Гаврилова (1979) о биологических закономерностях

системы регуляции агрегатного состояния крови, тромбоз может рассматриваться результатом «рассогласования ее подсистем», в связи, с чем система регуляции агрегатного состояния крови «перестает обеспечивать прерывистость гемостатических потенциалов в различных участках кровотока» (Гаврилов О.К., 1979), а также их соответствовать условиям, которые сложились в этих участках сосудистого кровотока.

В большом числе клинических и экспериментальных исследований было продемонстрировано большое значение в тромбообразовании состояния сосудистой стенки и способности тромбоцитов к адгезии к эндотелию и их агрегации.

Повреждения эндотелия сосудов это начальный этап развития тромбоза. Повреждения эндотелия могут являться следствием прямого воздействия некоторых физических или химических факторов (например: наличие катетера в сосуде, длительные инфузии различных препаратов), следствием биологических факторов (наличие очага локальной инфекции при венозных тромбозах) или же аллергических факторов (комплексы антиген–антитело, циркулирующие иммунные комплексы), или быть результатом местной тканевой гипоксии, как следствия нарушенного кровообращения на уровне микроциркуляторного русла.

Важную роль играют и тканевые факторы свертывания крови, которые высвобождаются из эндотелия сосудов и паренхимы органов при их повреждении. Эндотелий сосудов, как и тромбоциты, имеет отрицательный заряд. Уменьшение значения отрицательного заряда при повреждении эндотелия и обнажении субэндотелия увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов на поверхности поврежденного кровеносного сосуда.

Изучение концентрации простаглицина, синтезируемого в различных участках сосудистого русла, показало, что в стенках вен его образуется больше, чем в артериальных сосудах. Считается, что циклические нуклеотиды и простаглицины являются регуляторами адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов. При этом наиболее активными регуляторами агрегации тромбоцитов являются не сами простаглицины, а их циклические эндопероксиды

и тромбоксаны, которые синтезируются в тромбоцитах. Так же определяет способность агрегационные свойства тромбоцитов соотношение между системой тромбоксанов, тромбоцитов и простациклинов эндотелия сосудов (Балуда В.П., 1979; Moncada S. et al., 1976).

Циркулирующие в крови тромбоциты, как правило, находятся в неактивном состоянии благодаря влиянию на них простациклина и оксида азота (NO), которые выделяются эндотелием. Клетки эндотелия также экспрессируют на своей поверхности CD39, который способен подавлять активность тромбоцитов с помощью перевода аденозиндифосфата (АДФ), мощного стимулятора активации тромбоцитов, в аденозинмонофосфат (АМФ). В местах повреждения эндотелия сосуда тромбоциты адгезируют к обнаженному субэндотелию путем взаимодействия фибронектина, коллагена и фактора Виллебранда с их рецепторами на тромбоцитах – интегрином $\alpha 2\beta 1$, гликопротеином Ib-IX (GP Ib-IX) и интегрином $\alpha 5\beta 1$. Связывание фактора Виллебранда с гликопротеиновыми Ib-IX рецепторами тромбоцитов характеризует начальный, но обратимый процесс адгезии тромбоцитов к эндотелию. Сигнал от взаимодействия фактора Виллебранда с GP Ib-IX приводит к экспрессии на поверхности тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). В свою очередь GP IIb/IIIa уже способен необратимо связываться с фактором Виллебранда, обеспечивая сильную адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Тромбин и АДФ, высвобождающиеся при повреждении атеросклеротической бляшки, активации тромбоцита. Активированные тромбоциты высвобождают фибриноген, АДФ и тромбоцитарный фактор роста, а также тромбоксан A_2 (TxA_2). АДФ и TxA_2 которые способствуют изменению формы циркулирующих тромбоцитов и их активации.

Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на поверхности уже активированных тромбоцитов связываются с фибриногеном, а это, в свою очередь, ведет к возникновению фибриногеновых связей между тромбоцитами – важному этапу их агрегации. Образующийся фибриновый каркас и дальнейшая ретракция тромба приводит к его стабилизации (Панченко Е.П., 1999; Bhatt D.L. et al., 2000).

Известно, что пациенты с ХСН имеют увеличенный риск внезапной смерти, ишемического инсульта и венозных тромбозов. Так распространенность инсульта среди пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, в среднем 5 %, в то время как в общей популяции она не превышает 0,5 % при сопоставимой возрастной группе (Stewart S. et al., 2002). Анализ многоцентровых исследований по ХСН показывают, что встречаемость тромбоэмболических осложнений у пациентов с ХСН колеблется от 1,5 до 3,5 %, при этом максимум тромбоэмболических осложнений наблюдается у пациентов с тяжелой ХСН (The CONSENSUS Trial Study Group, 1987; Dunkman W.B. et al., 1993; Dries D.L. et al., 1997; Loh E. et al., 1997; Falk R.H. et al., 1997). В ряде исследований описаны нарушения функции тромбоцитов при ХСН, так, еще в 1979 году в исследовании J. Mehta et al. было показано, что у пациентов, страдающих ХСН, повышено количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов по сравнению со здоровыми лицами.

Выраженную роль в процессе активирования тромбоцитов при хронической сердечной недостаточности отводят гемодинамическим факторам. Дилатация камер сердца, снижение глобальной и локальной сократимости, а также фибрилляция предсердий являются условиями для возникновения выраженного замедления кровотока и для тромбообразования при ХСН (Sirajuddin R.A. et al., 2002). Плазменные концентрации фибринопептида А и комплекса «тромбин-антитромбин III», также увеличены при хронической сердечной недостаточности, данные белковые комплексы положительно коррелируют с конечно-диастолическим объемом левого желудочка и отрицательно – с фракцией выброса левого желудочка (Jafri S.M. et al., 1993). Пациенты с низкой фракцией выброса левого желудочка имеют более высокие концентрации D-димера, фибриногена, фактора Виллебранда по сравнению с лицами с нормальной систолической функцией левого желудочка (Lip G.Y. et al., 1995).

Убедительным механизмом нарушения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов при ХСН является нейрогуморальная активация, в первую очередь симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиноподобной системы.

S.M. Jafri et al. (1993) показали, что у пациентов с ХСН, для которых была высокая плазменная концентрация норадреналина, отмечалось повышенное содержание тромбоцитарного фактора 4 и бета-тромбоглобулина, а также фибринопептида-А и D-димера. Катехоламины, кроме всего прочего, содействуют активации тромбоцитов, влияя на их α_2 -адренорецепторы, данный механизм является независимым от циклооксигеназного пути и не блокируется ацетилсалициловой кислотой.

Ангиотензин-II вызывает тромбининдуцированное повышение концентрации внутриклеточного кальция в тромбоцитах, это приводит к росту их способности к агрегации (Serneri G.G. et al., 2001). Повышение плазменной концентрации ангиотензина II и эндотелина I коррелирует с содержанием фактора Виллебранда и это также подтверждает, что нейрогуморальная активация при ХСН играет немаловажную роль в активировании тромбоцитов.

Следует также отметить роль молекулы оксида азота (NO) в сложном процессе патогенеза нарушения функции тромбоцитов у пациентов с ХСН. Высвобожденная из тромбоцитов молекула оксид азота подавляет агрегацию путем воздействия на конституциональную NO-синтазу. Подавление синтеза эндогенного оксида азота ведет к быстрой активации тромбоцитов, обратимой путем введения экзогенного оксида азота (Schafer A. et al., 2001). Дисфункция эндотелия, которая лежит в основе снижения образования оксида азота, запускает активацию тромбоцитов и является фактором риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (Minamino T. et al., 1998). Имеются также данные, что характерный для ХСН повышенный уровень ФНО- α дополнительно подавляет конституциональную NO-синтазу, тем самым уменьшая продукцию оксида азота (Sugamori T. et al., 2002). Таким образом, патогенез активации тромбоцитов при ХСН является сложным, комплексным процессом.

1. 2. Ацетилсалициловая кислота в профилактике тромбозов при ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения обычно

развиваются внезапно и могут заканчиваться летальным исходом еще до возможности оказания помощи пациенту с помощью современных методов терапии. Необходимость профилактики и раннего выявления риска развития неблагоприятных, в том числе фатальных сосудистых катастроф, является актуальной. Однако, учитывая достаточно еще низкий уровень знаний населения России о модифицируемых факторах риска ССЗ, а часто и нежелание менять привычный образ жизни, высокий уровень смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране, останется таковым и в настоящее время. Коррекция факторов риска может значительно снизить заболеваемость и смертность у лиц как с клинически манифестными, так и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (Коваль Е.А., 2004).

Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2003, 2016) определено новое главное направление всех профилактических мероприятий – от профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, так как правильное терапевтическое воздействие позволяет предотвратить не только внезапную коронарную смерть, острый коронарный синдром (ОКС), но и транзиторную ишемическую атаку, ишемический инсульт и даже поражения периферических артерий.

В настоящее время основным применяемым лекарственным препаратом, эффективность которого доказана временем и результатами большинства исследований, является ацетилсалициловая кислота. Одним из самых значимых преимуществ ацетилсалициловой кислоты является её ценовая доступность практически для всех категорий граждан.

Ацетилсалициловая кислота как антиагрегантный препарат стала применяться с 60-х годов XX века, при этом только с открытием простациклин-тромбоксановой системы стал известен механизм его антиагрегационного действия. Ацетилсалициловая кислота – ингибитор циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, причем средние терапевтические дозы подавляют как синтез проагреганта и вазоконстриктора тромбоксана A₂, так и

образование антиагреганта и вазодилататора простаглицина сосудистой стенкой (что является нежелательным). Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты необратимо блокируют тромбоксансинтетазу тромбоцитов, практически не ингибируя сосудистую циклооксигеназу.

По настоящее время продолжают дискуссии на тему оптимальной дозировки, оптимальной длительности назначения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной и вторичной профилактики ИБС.

Многочисленные многоцентровые исследования по применению ацетилсалициловой кислоты при ИБС часто не приводили к однозначному результату. Данный факт можно объяснить тем, что применяемые в некоторых исследованиях высокие дозы ацетилсалициловой кислоты способны подавлять синтез как тромбоксан А₂ (ТХА₂), так и простогландин I₂ (ПГИ₂), что в условиях атеросклероза коронарных артерий, при котором наблюдается изменение соотношения ТХА₂/ПГИ₂ влево, а это приводит к еще большему преобладанию тромбоксана А₂. Проведенное среди здоровых мужчин – врачей, 6–летнее исследование, получавших ацетилсалициловую кислоту в дозе 500 мг/сутки, хотя и выявило снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 10 %, однако влияние препарата на частоту возникновения острого инфаркта миокарда было не настолько выраженным. Ацетилсалициловая кислота в дозе 325 мг через день, которую получали около 11 тысяч врачей на протяжении в среднем 60 месяцев, снижала риск развития инфаркта миокарда в сравнении с контрольной группой на 44 %, и значимо снижала вероятность фатального инфаркта миокарда. Одновременно с этим не было отмечено влияние ацетилсалициловой кислоты на вероятность и частоту развития стенокардии. Тем не менее, ацетилсалициловая кислота в дозировке 325 мг через день долгое время была официально рекомендована в США как препарат для первичной и вторичной профилактики ИБС.

В настоящее время имеется достаточно много различных рандомизированных клинических исследований с применением малых доз ацетилсалициловой кислоты. По данным метаанализа 287 исследований, в

которые было включено 212 тыс. пациентов страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями с высоким риском сосудистых катастроф, проведенного группой экспертов Antiplatelet Trials Collaboration (АТС, 2002), длительный прием антиагрегантных препаратов (в 70% случаев – ацетилсалициловой кислоты) снижает риск нефатального инфаркта миокарда на 30% , нефатального инсульта – на 25%, сосудистой смерти – на 15%, а суммарную частоту угрожающих сосудистых событий – на 25 %. Согласно метаанализу АТС (2002), длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозах 75-325 мг в сутки предотвращает сердечно-сосудистые события и катастрофы у 3,6% пролеченных в течение 2-х лет после ИМ, инсульта, ТИА, а также у 3,8% пролеченных в течение месяца больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Предотвращает сердечно-сосудистые события у 2,2% пролеченных на протяжении 2 лет у пациентов высокого риска вследствие наличия у них нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий и поражений периферических артерий. Во всех исследуемых группах выявлено, что абсолютная польза от приема ацетилсалициловой кислоты значительно превышает потенциальный риск геморрагических осложнений (Antiplatelet Trials Collaboration, 2002).

К настоящему моменту ацетилсалициловая кислота рекомендована при следующих заболеваниях (класс и уровень доказательств IA): стабильная стенокардия (ESC, 2013), ОКС (ОИМ и нестабильная стенокардия), постинфарктный кардиосклероз, состояние после аортокоронарного шунтирования, при экстенных и плановых чрекожных коронарных вмешательствах (ESC, 2012), острого ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак (Нетяженко В.З. и др. 2005; Гавриляк В.Г., 2016; Stone G.W. et al., 2013).

Достаточно неоднозначно оценивается применение ацетилсалициловой кислоты у больных артериальной гипертензией. Эффективность и безопасность низких доз ацетилсалициловой кислоты у женщин и мужчин с артериальной гипертензией исследовались в научной работе Hypertension Optimal Treatment

(НОТ). Результаты исследования, которое продолжалось 4 года и включало 18790 лиц, страдающих АГ, у которых на фоне антигипертензивной терапии в сравнении с плацебо оценивалась эффективность ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75 мг, были опубликованы в 1998 г. В результате исследования НОТ, было показано, что частота угрожающих сердечно-сосудистых событий и смертность от них у больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту, была значительно ниже, чем в контрольной группе. Так, риск развития острого инфаркта миокарда уменьшился на 36 %, а всех сердечно-сосудистых событий снизился на 15 %, при этом ацетилсалициловая кислота не увеличивала риск смертельных кровотечений, хотя при этом риск больших и малых кровотечений увеличился в 1,8 раза (Hansson L. et al., 1998). Полученные в ходе исследования данные стали поводом для рекомендаций более широкого назначения низких доз ацетилсалициловой кислоты больным с контролируемой артериальной гипертензией. Через 2 года были опубликованы результаты данного исследования в подгруппах больных. Было выявлено, что у мужчин ацетилсалициловая кислота предотвращала возникновение инфаркта миокарда, в то время как, у женщин она была неэффективна. Полученные результаты послужили основанием для рекомендаций приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг в сутки в сочетании с антигипертензивными препаратами только у мужчин моложе 65 лет, с высоким риском развития ИБС. Тем не менее, с некоторыми оговорками и исключениями низкие дозы ацетилсалициловой кислоты рекомендованы при АГ с целью первичной профилактики.

Широкомасштабное 10-и летнее рандомизированное исследование Women`s Health Study (Atiya M. et al., WHS, 2005) с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты (100 мг через день), в котором приняли участие здоровые женщины старше 45 лет, убедительно доказало эффективность препарата для профилактики первичного инсульта.

Вопрос о назначения ацетилсалициловой кислоты в лечении ХСН остается не до конца решенным и дискуссионным. Данный факт, вероятно, обусловлен возможностью блокады синтеза простаглицина даже при использовании самой

малой дозы препарата – 75 мг (Davie A.P. et al., 2000). Блокада фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, неблагоприятна одновременным снижением эффекта ИАПФ, диуретиков, спиронолактона и даже карведилола (Мареев В.Ю. и др., 2005). Большинство из имеющихся на сегодняшний день результатов ретроспективных исследований позволяют утверждать, что хотя негативный момент во взаимодействии малых доз ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг) и ИАПФ имеет место быть, совместное использование этих препаратов у больных, перенесших ОИМ и имеющих ХСН, возможно (Лопатин Ю.М., 2003; Takkouche A. et al., 2002). Однако, по данным двух других метаанализов, не выявлено существенного статистически значимого снижения эффектов ИАПФ при одновременном применении малых (до 325 мг / сут) доз ацетилсалициловой кислоты (Тео К.К. et al., 2002; Harjai K.J. et al., 2003). Поэтому совместное применение ИАПФ и малых доз ацетилсалициловой кислоты при ХСН считается возможным. Однако, по данным некоторых исследований, не имеется достаточно обоснованных доказательств эффективности ацетилсалициловой кислоты при длительном лечении ХСН (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2003).

Необходимо отметить, что ацетилсалициловая кислота не является неким идеальным и универсальным антитромбоцитарным препаратом. Во-первых, она имеет ряд противопоказаний к использованию: применение ацетилсалициловой кислоты противопоказано пациентам с повышенной чувствительностью к препарату, активным кровотечением, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Более того, ацетилсалициловая кислота иногда вызывает аллергию, геморрагический диатез, пептическую язву, желудочно-кишечное кровотечение. Доказана возможность провоцирования ацетилсалициловой кислотой (в больших дозах) спазма венечных артерий (так называемый синдром Коупис или синдром аллергической стенокардии). В 2008 г. на Украине был зарегистрирован 101 случай побочных реакций при применении ацетилсалициловой кислоты различных производителей. Среди системных проявлений и симптомов побочных реакций отмечены аллергические реакции –

70 случаев (69,3 %), со стороны желудочно-кишечного тракта – 42 (41,5 %), кровотечения – 12 (1,8 %), гематологические осложнения – 1 случай (1,4 %), со стороны ЦНС – 1 (0,9 %). Серьезные ожидаемые побочные реакции составили 41,5 % (Вікторов О.П., 2008).

1. 3. Проблемы аспиринорезистентности при сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности

Пока в настоящее время нет единого стандартизованного метода прогнозирования эффективности ацетилсалициловой кислоты. В подавляющем большинстве случаев ацетилсалициловая кислота назначается без предварительного исследования функционального состояния тромбоцитов. На сегодняшний день известны различные механизмы активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации. И если у одних пациентов основным механизмом гиперактивности тромбоцитов является дисбаланс системы ТХА₂/ПГ₁₂, то у других преобладающим механизмом может быть активация гликопротеиновых рецепторов П_в/П_а, повышение чувствительности к проагрегантам (арахидоновой кислоте, фактору активации тромбоцитов, адреналину и т.д.) или снижение чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам (оксиду азота и простаглицлину), наличие в кровеносном русле тромбоцитов крупных размеров, преобладание серотонинового механизма активации.

Известно, что опосредованно возможно судить о повышенном образовании тромбоцитами ТХА₂ по наличию у пациентов второй волны агрегации, эта волна инициируется серотонином и тромбоксаном, концентрации в тромбоцитах малонового диальдегида. И, если определение концентрации в крови метаболитов тромбоксана-А₂ и ПГ-12 в рутинной практике у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по причине достаточно большой трудоемкости, сложности метода и ее высокой стоимости не представляется возможным, то применение простого метода индикации агрегационных свойств тромбоцитов для решения о тактике антиагрегантной терапии, достаточно реалистично.

Такое рутинное исследование агрегационных свойств тромбоцитов в

большинстве случаев даст возможность отказаться от назначения ацетилсалициловой кислоты в случаях, когда он предположительно будет мало- или неэффективным, это позволит значительно снизить долю пациентов с аспиринорезистентностью. Принимая во внимание клинический опыт и научные данные, ацетилсалициловая кислота в низких дозах может назначаться пациентам, у которых выявляется необратимая, двухволновая агрегация тромбоцитов (Никонов В.В. и др., 2007). Если у пациента при хроническом применении ацетилсалициловой кислоты агрегационная кривая не претерпевает изменений по сравнению с исходной кривой, можно сделать вывод о наличии аспиринорезистентности. Присутствие у пациента одноволновой, а особенно обратимой агрегации тромбоцитов, говорит о том, что применение ацетилсалициловой кислоты неоправданно, так как имеется аспиринорезистентность.

Хорошо известен вклад ацетилсалициловой кислоты в профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта (Воробьева Н.М., 2014; Patrono C. et al., 2001). Однако, при длительном проспективном наблюдении сосудистые катастрофы встречаются у 10–20% пациентов, которые принимают ацетилсалициловую кислоту (Michelson A.D. et al., 2005). Многие ученые считают, что развитие ишемических инсультов, инфаркта миокарда или других событий связанных с внутрисосудистым тромбозом, у пациентов, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту, это следствие аспиринорезистентности (Chen W.H. et al., 2004; Michelson A.D. et al., 2004).

По данным нескольких проведенных исследований, аспиринорезистентность в популяции встречается от 5 до 45% случаев (Танашян, М.М. и др., 2016; Bhatt D. L. et al., 2001; Gum P.A. et al., 2003; Chen W.H. et al., 2005; Wang T.H. et al., 2006). Возможными механизмами резистентности к ацетилсалициловой кислоте являются механизмы, обусловленные биодоступностью препарата (низкая приверженность к лечению, неадекватная дозировка, достаточно низкая абсорбция в кишечнике, взаимодействие с нестероидными противовоспалительными средствами), свойствами тромбоцитов

(функциональное состояние), полиморфизмами генов, взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови и другими причинами (табакокурение, дислипидемия, физическая нагрузка, психосоциальный стресс и пр.) (Michelson A.D. et al., 2005).

В некоторых других исследованиях аспиринорезистентностью называют невозможность подавить агрегационную способность тромбоцитов вследствие недостаточного блокирования синтеза тромбоксана, который выявляют с помощью функциональных тестов (Eikelboom J.W. et al., 2002; Maree A.O. et al., 2005).

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт могут развиваться как следствие аспиринорезистентности или неэффективного лечения. Считают, что если это произошло на фоне постоянной проводимой терапии ацетилсалициловой кислотой, главной причиной инфаркта миокарда или инсульта является аспиринорезистентность. Американские исследователи считают, что примерно 30 миллионов американцев, принимающих профилактическую терапию ацетилсалициловой кислотой (Steinhubl S.R. et al., 2005), являются кандидатами на проведение тестов по оценке данного препарата на функциональную активность тромбоцитов. Если у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями обнаруживается резистентность к ацетилсалициловой кислоте, то ему необходимо либо увеличить дозу последней, либо добавить еще один препарат антиагрегантного действия.

Если у пациента отсутствует аспиринорезистентность, т.е. ишемический инсульт или инфаркт миокарда развивается на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты, которая в статистически значимо подавляет агрегацию тромбоцитов, то это говорит о неэффективности ацетилсалициловой кислоты и требует назначения дополнительной антиагрегантной терапии.

Оптическая агрегометрия является «Золотым стандартом» в оценке воздействия ацетилсалициловой кислоты на функциональную активность тромбоцитов (Topol E.J. et al., 2003; Craft R.M. et al., 2004). Данное исследование позволяет напрямую оценить степень ингибирования ацетилсалициловой

кислотой активности тромбоцитарной циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) (Tantry U.S. et al., 2005). Оптическая агрегометрия определяет ответную реакцию плазмы крови, обогащенной тромбоцитами, на добавление стимулятора тромбоцитов. В случае, если происходит агрегация тромбоцитов, степень прохождения световых волн увеличивается. Возрастание прохождения света при агрегометрии у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, говорит о сохраняющейся активности тромбоцитов, т.е. о наличии аспиринорезистентности.

Распространенность аспиринорезистентности достаточно сильно варьирует: при использовании анализатора функциональной активности тромбоцитов PFA-100 от 9,5 до 35% (Gum P.A. et al., 2001; Macchi L. et al., 2002; Wang J.C. et al., 2002; Grundmann K. et al., 2003), анализатора функциитромбоцитов RPFA-ASA от 7 до 27% (Wang J.C. et al., 2002; Andersen K. et al., 2003; Chen W.H. et al., 2004; Malinin A. et al., 2004; Lee P. et al., 2005), а с использованием методики оптической агрегометрии (LTA), существенно ниже от 0,4 до 9% (; Gum P.A. et al., 2003; Malinin A. et al., 2004; Schwartz K.A. et al., 2005; Tantry U.S. et al., 2005). В зависимости от применяемой методики агрегометрии среди жителей США, длительно принимающих ацетилсалициловую кислоту, число аспиринорезистентных может колебаться от 120 тыс. человек до 10,5 млн. человек. Некоторые ученые (Andersen K. et al., 2003; Grundmann K. et al., 2003), продемонстрировали, что на распространенность аспиринорезистентности влияет доза ацетилсалициловой кислоты. Так, при использовании теста PFA-100, распространенность аспиринорезистентности варьирует от 29% до 34% на фоне ацетилсалициловой кислоты в дозе менее 160 мг/сут (Andersen K. et al., 2003; Grundmann K. et al., 2003). При этом, по данным P.A. Gum et al. (2003), при использовании ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг\сут. встречаемость аспиринорезистентности составила всего 9,5%.

Сходный дозозависимый эффект отмечается при использовании теста RPFA-ASA. В исследованиях, в которых доза ацетилсалициловой кислоты от 80 мг до 325 мг, распространенность аспиринорезистентности колебалась от 19% до 27% (Wang J.C. et al., 2003; Chen W. et al., 2004; Lee P. et al., 2005). В то же

самое время в исследовании A. Malinin et al. (2004), в котором доза ацетилсалициловой кислоты была 325 мг/сут, частота аспиринорезистентности составила только 7%.

В исследованиях, с применением метода оптической агрегометрии, наибольшая распространенность (9%) отмечена на фоне суточных дозировок ацетилсалициловой кислоты от 80 до 325 мг (Schwartz K.A. et al., 2005). В исследовании K. Schwartz et al. (2005) у 191 пациента с ИБС ацетилсалициловая кислота была отменена на 7 дней, а затем повторно проведен тест на аспиринорезистентность через 2 часа после того, как пациентам дали разжевать 325 мг ацетилсалициловой кислоты под контролем медицинского персонала. Только один (0,5%) пациент из 190 оказался аспиринорезистентным, при этом, как оказалось, он признался в приеме НПВС за 12 ч до назначения ацетилсалициловой кислоты. В двух других исследованиях с использованием методики оптической агрегометрии встречаемость аспиринорезистентности была менее 1% на фоне суточной дозы ацетилсалициловой кислоты 325 мг (Malinin A. et al., 2004; Tantry U.S. et al., 2005).

По данным P. Lee et al. (2005) (RPFA-ASA, 468 пациентов со стабильными формами ИБС), встречаемость аспиринорезистентности составила 30% среди 384 пациентов, принимающих 80–100 мг ацетилсалициловой кислоты, 15% среди 72 пациентов, принимающих 150 мг ацетилсалициловой кислоты, и 0% среди 12 пациентов, с дозой ацетилсалициловой кислоты 300 мг в сутки. Hart R. и соавт. (2003) выявили, что степень блокирования синтеза тромбоксана возрастает с увеличением дозы ацетилсалициловой кислоты. В обзоре J.E. Dalen et al. (2006) было показано, что дозы ацетилсалициловой кислоты 160 мг/сут уступают по способности предотвращать инфаркт миокарда и ишемический инсульт дозам ацетилсалициловой кислоты в объеме более 160 мг.

Возможно, аспиринорезистентность и неспособность ацетилсалициловой кислоты предупредить инфаркт миокарда или инсульты у части пациентов имеют одинаковую причину – неадекватную дозу ацетилсалициловой кислоты (Душпанова А.Т. и др., 2016). Учитывая это, были проведены крупные

многоцентровые исследования по этому вопросу.

В исследовании K. Schwartz et al. (2005) у 17 (9%) из 190 пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту в дозе 80–325 мг/сут, была выявлена аспиринорезистентность с помощью метода оптической агрегометрии. При повторном анкетировании 10 из 17 пациентов признали, что они не принимали ацетилсалициловую кислоту. В дальнейшем, при повторном проведении тестирования после приема большой дозы ацетилсалициловой кислоты (325 мг) ни у одного из 17 пациентов не было выявлено аспиринорезистентности. U. Tantry et al. (2005) провели обследование 203 пациентов, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство, которым была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 325 мг/сут. При агрегометрии у 7 (3,4%) из 203 пациентов обнаружена резистентность к ацетилсалициловой кислоте. При дополнительном анкетировании и опросе все 7 пациентов признались в том, что принимали препарат нерегулярно и не соблюдали предписанные дозы и частоту приема. При повторном проведении агрегометрии в стационарных условиях, когда этим пациентам была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 325 мг, ни у одного из этих пациентов аспиринорезистентность уже не подтвердилась. В исследовании G. Cotter et al. (2004) проводилось изучение уровня продукции тромбоксана-B₂ у 73 пациентов с острым инфарктом миокарда. Не было зафиксировано подавления продукции тромбоксана у 29% (21 случай) пациентов. При их тщательном расспросе, 12 пациентов сознались в том, что не принимали предписанную ацетилсалициловую кислоту. Таким образом, в этих 3-х исследованиях (Cotter G. et al., 2004; Schwartz K. et al., 2005; Tantry U. et al., 2005) у 45 пациентов обнаружена аспиринорезистентность, однако, при повторном расспросе 29(64%) из 45 признались, что не принимали предписанную ацетилсалициловую кислоту или не соблюдали дозировку. В 24 случаев из этих пациентов было проведено повторное тестирование, после приема 325 мг ацетилсалициловой кислоте ни один из них не оказался аспиринорезистентным.

По данным некоторых проведенных проспективных исследований выявлена связь увеличения распространенности аспиринорезистентности с увеличением

возраста пациентов (Лагута П.С. и др., 2014; Macchi L. et al., 2002; Lee P. et al., 2005). В других исследованиях сообщалось о большей распространенности аспиринорезистентности среди женщин (Chen W.H. et al., 2004; Lee P. et al., 2005).

Имеются данные о большей частоте резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с острым коронарным синдромом (Wang T.H. et al., 2006), хронической сердечной недостаточностью (Wang T.H. et al., 2006), почечной недостаточностью (Gum P.A. et al., 2001), анемией (Lee P. et al., 2005).

Противоречивые данные в отношении инсулинзависимого сахарного диабета (Gum P.A. et al., 2001), курения (Lee P. et al., 2005), взаимодействия с НПВС (Wang T.H. et al., 2006) и нарушения абсорбции кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты (Wang T.H. et al., 2006). В дополнение к описанному выше, предполагается влияние большого спектра генетических факторов на аспиринорезистентность (Halushka M.K. et al., 2002; Michelson A.D. et al., 2005; Wang T.H. et al., 2006). Многие из названных причин резистентности к ацетилсалициловой кислоте являются достаточно значимыми и требуют проведения дальнейших исследований. Необходимо уточнение частоты встречаемости генетически обусловленной аспиринорезистентности, особенно у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска.

К.Н. Grottemeyer et al. были одними из первых исследователей, которые в 1993 г. сообщили о связи аспиринорезистентности, по функциональным тестам, и возникновению неблагоприятных кардиоваскулярных событий. В своем исследовании К.Н. Grottemeyer et al. (1993) провели оценку функциональной активности тромбоцитов у 90 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Пациентам была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 24 мес. За период исследования такие сосудистые события, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть были отмечены у 4,4% среди аспирина-респондеров и у 40% среди пациентов, не ответивших на терапию ацетилсалициловой кислотой ($p < 0,0001$).

В 2003 г. Р.А. Gum et al. провели проспективное исследование аспиринорезистентности у пациентов со стабильным течением

кардиоваскулярной патологии, в работе было обследовано 326 больных. В данном исследовании изучение аспиринорезистентности проводилось методом оптической агрегометрии и аппаратом PFA-100, ацетилсалициловую кислоту пациенты принимали в течение 7 дней и более в дозе 325 мг/сут. Распространенность аспиринорезистентности, в данной работе, составила 5,2% при использовании первого метода и 9,5% второго. На протяжении 2-х лет наблюдения конечные точки (смерть/ИМ/инсульт) были у 4 (24%) из 17 аспиринорезистентных пациентов и у 30 (10%) из 309 пациентов, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте ($p=0,03$) при оценке тестом оптической агрегометрии. Однако, при оценке аспиринорезистентности методом PFA-100, статистически значимых различий по частоте развития конечных точек не обнаружено (15,1% среди аспиринорезистентных против 12,9% среди аспириночувствительных) (Topol E.J. et al., 2003).

В исследовании K. Andersen et al. (2003) распространенность аспиринорезистентности у 71 пациента с инфарктом миокарда в анамнезе составила 35% (метод PFA-100). Пациентам была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 160 мг/сут, длительность наблюдения составила 4 года. Встречаемость сосудистых событий среди аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациентов не имела статистически значимого различия.

По данным W.H. Chen et al. (2004), имеется связь между аспиринорезистентностью и исходами чрескожных коронарных вмешательств, в работу был включен 151 пациент. Аспиринорезистентность была обнаружена у 29 (19,2%) пациентов тестом RPFA-ASA. В данной работе пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту в дозах от 80 до 300 мг/сут. Все пациенты также получали клопидогрел. То есть имела место двойная антиагрегантная терапия. Частота инфаркта миокарда была выше среди аспиринорезистентных пациентов (OR 2,9; $p=0,015$). Вероятную связь между дозой ацетилсалициловой кислоты и частотой некроза миокарда данные авторы не оценивали.

Результаты трех из приведенных исследований (Grottemeyer K.H. et al., 1993; Gum P.A. et al., 2003; Chen W.H. et al., 2004) указывают на увеличение частоты

неблагоприятных сосудистых событий у пациентов с выявленной аспиринорезистентностью, но следует отметить, что число пациентов в 2-х из этих 3-х исследований (Grottemeyer K.H. et al., 1993; Gum P.A. et al., 2003) было достаточно немногочисленным (71 и 90 соответственно).

Кроме вышеуказанных исследований, имеются данные крупного исследования J.W. Eikelboom et al. (2002), работа являлось исследованием типа случай-контроль. В данном исследовании авторы изучали уровень 11-дегидротромбоксана-B2 в моче среди участников исследования HOPE (2000). Авторы проводили сравнение исходной концентрации 11-дегидротромбоксана B2 в моче у 488 пациентов, получавших ацетилсалициловую кислоту, у которых за 5-летнее наблюдение развились ишемический инсульт, инфаркт миокарда, внезапная коронарная смерть, и у 488 сопоставимых по возрасту и полу пациентов, на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, но которые не имели сосудистых событий за период наблюдения (5 лет). Пациенты с уровнем 11-дегидротромбоксана-B2 в пределах верхней квантили (это указывало на наличие относительной аспиринорезистентности) имели наивысший риск развития сосудистых катастроф (ОР 1,8; 95% ДИ 1,2-2,7; $p=0,009$). Следует отметить, что доза ацетилсалициловой кислоты в этом исследовании не указана авторами.

Таким образом, на сегодняшний день для диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте более часто используется оптическая агрегометрия. Этот метод позволяет определить неспособность ацетилсалициловой кислоты ингибировать агрегацию тромбоцитов через угнетение синтеза тромбоксана A2. Кроме оптической агрегометрии, для оценки влияния ацетилсалициловой кислоты на функциональную активность тромбоцитов используются и несколько других тестов с использованием анализаторов быстрой оценки функциональных свойств тромбоцитов (PFA-100 и PRFA-ASA). При этом следует отметить распространенность аспиринорезистентности варьирует от 0,4–5% (Tantray U.S. и соавт., 2004; Wang T.H. и соавт., 2006) до 34–45% (Grundmann K. et al., 2003; Wang T.H. et al., 2006), в зависимости от используемой лабораторной методики.

Есть несколько косвенных доказательств в пользу дозозависимого

характера аспиринорезистентности. Если данные факты будут подтверждены адекватно спланированными исследованиями, то путь к преодолению аспиринорезистентности у некоторой части пациентов окажется очевидным.

Одной из банальных причин резистентности к ацетилсалициловой кислоте может быть отсутствие у кардиоваскулярных пациентов приверженности к терапии. В случаях, когда прием ацетилсалициловой кислоты осуществляется под наблюдением медицинских работников или родственников пациента, распространенность аспиринорезистентности снижается. В связи с этим имеется необходимость проведения исследований, в которых комплаенс пациентов был документирован измерением уровня ацетилсалициловой кислоты (Dalen J.E. et al., 2007).

Примерно у от 8 до 40% пациентов имеется толерантность к препарату, принято различать клиническую и биохимическую аспиринорезистентность.

Клиническая аспиринорезистентность предполагает развитие кардиоваскулярных катастроф на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты. Биохимическая резистентность это неспособность ацетилсалициловой кислоты (аспирина) влиять на агрегационную способность тромбоцитов. До настоящего времени ведутся прения о связи аспиринорезистентности и дозы ацетилсалициловой кислоты. Есть мнение, что биохимическая резистентность не меняется с увеличением дозы ацетилсалициловой кислоты (Нетяженко В.З. и др., 2005), однако наиболее часто она встречается при постоянном приеме препарата в суточной дозе 100 мг (30,2 тогда как в дозе 150 и 300 мг данный показатель составляет соответственно 16,7 и 0. Однако в этом случае возникает вопрос о подавлении синтеза простаглицина и увеличении риска кровотечений, в том числе фатальных, при повышении дозы ацетилсалициловой кислоты. При этом следует отметить, что механизмы аспиринорезистентности до сих пор полностью не выяснены. В последнее была время установлена связь между полиморфизмом тромбоцитов (аллель PLA ГП-IIIa) и наличием аспиринорезистентности у пациента. Наличие аллеля PLA2 характеризуется большим сходством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa к фибриногену, что обуславливает

усиление тромбообразования, как реакцию на повреждение эндотелия. Также имеются данные о связи повышения экспрессии транспортной РНК тромбоцитарной ЦОГ-2 и наличием аспиринарезистентности.

Несмотря на это существуют и другие причины резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов. Среди них достаточно серьезное значение придают полиморфизмам генов, а также недостаточно сильной абсорбции ацетилсалициловой кислоты в кишечнике, взаимодействию ацетилсалициловой кислоты с НПВС. Также многое зависит от функционального состояния тромбоцитов, их взаимодействия с другими клетками крови и прочими факторами, такими, как курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка, стресс (Голухова Е.З., 2017; Michelson A.D. et al., 2005). Все эти факторы требуют дополнительного их подтверждения.

Имеются клинические ситуации, когда прием ацетилсалициловой кислоты не является настолько эффективным, как мы этого ожидаем. Так, антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты при инфаркте миокарда зависит от концентрации креатининфосфокиназы в плазме крови: при значительном повышении уровня этого фермента доза ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки менее выражено угнетает агрегацию тромбоцитов и синтез ТХА₂, чем при средних уровнях концентрации креатининфосфокиназы в крови. У пожилых пациентов труднее получить антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты. У пациентов, которым была проведена трансплантация сердца, ацетилсалициловая кислота оказывается неэффективной, несмотря на высокую агрегационную активность тромбоцитов (АНА/АСС 2008). Наличие у пациентов артериальной гипертензии также воздействует на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты. Таким образом, у пациентов с артериальной гипертензией достижение целевого уровня артериального давления влечет за собой снижение вероятности развития резистентности к ацетилсалициловой кислоте.

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что во многих случаях нежелательные эффекты ацетилсалициловой кислоты можно корректировать.

Комбинация ацетилсалициловой кислоты с ингибитором АДФ γ -рецепторов клопидогрелем достаточно выражено повышает эффективность антиагрегантной терапии у больных ОКС и рекомендована больным ИМ с повышением сегмента ST (АНА/АСС 2008). В неврологической практике широко используется комбинация ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола (Березин А.Е., 2008).

Таким образом, терапевтические возможности ацетилсалициловой кислоты и наши знания о механизмах его антитромбоцитарного действия далеко не исчерпаны и не изучены на 100%.

Клиническая значимость аспиринорезистентности остается достаточно значимой проблемой, хотя, при этом, и недостаточно изученной. В нескольких исследованиях имеются достаточно убедительные данные о том, что аспиринорезистентность, выявленная на основании лабораторных тестов, приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт. При этом, этих исследований пока все еще недостаточно, а в некоторых из них выводы основаны на достаточно малом количестве пациентов.

Принимая во внимание достаточно широкую распространенность болезней системы кровообращения, сохраняющуюся высокую смертность от данной патологии и доказанную эффективность ацетилсалициловой кислоты в предупреждении сосудистых катастроф у большей части пациентов, проведение дополнительных исследований для выявления истинной частоты и причинных факторов аспиринорезистентности является фактически критически важным для пациентов.

Вопрос о применении ацетилсалициловой кислоты в лечении ХСН остается не решенным до конца. Блокада фермента циклооксигеназы, определяющая механизм действия ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, чревата одновременным ослаблением эффекта ИАПФ, диуретиков, спиронолактона и даже β -АБ с вазодилатирующими свойствами– карведилола (Беленков Ю.Н. и др., 2000; Мареев В.Ю., 2003; Мареев В.Ю. и др., 2005; Hall D. et al., 1992; Davie A.P. et al., 2000; Latini R. et al., 2000; Lindfeld J.A. et al., 2001).

В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2017 г. сказано, что «назначение аспирина не влияет на прогноз ХСН и в некоторых случаях ослабляет действие основных средств лечения. Поэтому, назначение аспирина может быть рассмотрено лишь у пациентов, перенесших ОКС не более 8 недель назад и подвергнутых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия».

Возникает вопрос, как поступить врачу в этом случае с рекомендациями по лечению стабильной ИБС (2014)? Данные рекомендации однозначно рекомендуют ацетилсалициловую кислоту всем пациентам со стабильной ИБС. Данный вопрос может привести к разнообразному толкованию.

Одним из самых спорных вопросов по результатам описанных выше исследований стало взаимодействие ацетилсалициловой кислоты с ингибиторами АПФ. В качестве основного механизма, определяющего возможное нежелательное взаимодействие ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ, традиционно рассматривается противоположное действие препаратов на синтез простагландинов (Davie A.P. et al., 2000). Фармакологические эффекты ингибиторов АПФ частично осуществляются посредством системы простагландинов I₂ и E₂, которые высвобождаются под действием брадикинина, содержание которого увеличивается в результате блокады АПФ. В то же время ацетилсалициловая кислота, блокируя фермент циклооксигеназу, вызывает снижение образования простагландинов. Несмотря на простоту этой теории все же необходимо доказать, что малые дозы ацетилсалициловой кислоты избирательно подавляют образование вазодилатирующих простагландинов и не влияют на вазоконстрикторные простагландины. При обсуждении механизмов взаимодействия ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ нельзя не учитывать потенциальную способность брадикинина влиять на синтез норадреналина во время развития ишемии миокарда из симпатических нервных окончаний в сердце (Levi R. et al., 2000). В случаях обострения ХСН можно предположить, что ацетилсалициловая кислота, блокируя циклооксигеназу, будет снижать выделение норадреналина, а в комбинации с ингибитором АПФ будет

играть уже положительную роль.

Последствия сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ были подвергнуты анализу в 11 крупных рандомизированных исследованиях. Следует подчеркнуть, что ни одно из этих исследований не было уделено изучению взаимодействия ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ, а результаты ретроспективных анализов носили достаточно неоднозначный и несколько противоречивый характер.

Критики совместного назначения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ используют данные ретроспективных анализов исследований CONSENSUS II (Nguyen Kh.N. et al., 1997) и SOLVD (Al-Khadra A.S et al., 1998).

В исследовании CONSENSUS II было показано, что для пациентов, принимавших при рандомизации ацетилсалициловую кислоту и эналаприл, характерно повышение относительного риска смерти на 30 % (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,00 до 1,69) к 30-му дню наблюдения и на 23 % к концу наблюдения (95% ДИ от 0,99 до 1,53). При этом статистически значимые различия в показателе общей смертности между пациентами, принимавшими комбинацию препаратов или один эналаприл, были обнаружены только к концу исследования ($p=0,047$). Достоверных отличий по показателю риска развития инфаркта миокарда или обострения ХСН как к 30-му дню наблюдения, так и к концу исследования отмечено не было. Сами авторы анализа призвали к осторожной интерпретации полученных результатов, прежде всего, из-за его ретроспективного характера.

A.S. Al-Khadra et al. (1998) проанализировали зависимость между приемом антитромбоцитарных препаратов и смертностью, а также смертностью или частотой госпитализации по поводу сердечной недостаточности у 6797 пациентов, включенных в исследование SOLVD. Было отмечено, что комбинация эналаприла с ацетилсалициловой кислотой не приводила к снижению смертности (отношение риска 1,00; 95% ДИ 0,85–1,17), в то время как отношение риска при комбинации плацебо с ацетилсалициловой кислотой составило 0,68, 95% ДИ 0,58–0,80 ($p=0,0005$). Следует отметить, что достоверные различия в снижении

риска смерти между группами пациентов, принимавших комбинацию препаратов и только аспирин, касались только общей смертности, но не случаев смерти или госпитализации по поводу ХСН. Схожие результаты возможного неблагоприятного взаимодействия ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ были получены при ретроспективных анализах исследований GUSTO-I (1993) и EPILOG (1997).

Противоположные результаты были получены в шести ретроспективных рандомизированных исследованиях — AIRE (1994), SAVE (Pfeffer M.A. и соавт., 1992), SMILE (Ambrosioni E. и соавт., 1995), GISSI-3 (1993), CATS (Oosterga M. et al., 1998) и VIP (Leor J. et al., 1999). В данных исследованиях не было зафиксировано неблагоприятного взаимодействия комбинации ИАПФ и ацетилсалициловой кислоты.

Важно отметить, что авторы всех вышеупомянутых анализов осторожно интерпретируют и оценивают полученные результаты и указывают на то, что необходимо проводить дальнейшие исследования в этих направлениях.

1.4. Генетические аспекты аспиринарезистентности

До сих пор проблема исследования генетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний является сложной и связана с разработкой достаточно адекватных подходов и методов проведения анализа (Лагута П.С. и др., 2010).

Исследование так называемых генов-кандидатов является одним из эффективных подходов к изучению роли генетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний связано с выделением группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания (Moore N. et al., 2007; Slowik A. et al., 2007; Nissen S.E., 2012).

Выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие заболеваний системы кровообращения являются одними из основных задач в современной молекулярной кардиологии. В настоящее время выявлены десятки полиморфных генов, влияющих на возникновение и клиническое течение кардиоваскулярных заболеваний (Гринштейн Ю.И. и др., 2013; Quinn M.J. et al.,

2001; Moore N. et al., 2007; Slowik A. et al., 2007; Fan L. et al., 2013).

Ген ITGA2 кодирует интегрин альфа-2, известный также как GPIa – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах различных клеток, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты, и образующий комплексы с тканевыми белками (Rivera J. et al., 2009). Комплекс GPIa и GPIIa (ITGB1) – один из главных рецепторов коллагена, который расположен на мембране тромбоцитов, а также ряда других клеток, включая фибробласты и мегакариоциты (Kunicki T.J. et al., 2002; Weng Z. et al., 2013). Коллаген является одним из важных физиологических факторов, активирующих агрегацию тромбоцитов.

Известно, что аллель Т полиморфного маркера С807Т гена ITGA2 связана с увеличением экспрессии GP Ia рецепторов тромбоцитов и повышенной адгезией тромбоцитов к коллагену (Kunicki T.J. et al., 2002). Полиморфизм С807Т С->Т гена ITGA2 связан с заменой нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т), что приводит к замене аминокислоты в белковой цепи молекулы альфа-2-субъединицы интегринов (Kunicki T.J. et al., 2002). Увеличенная экспрессия рецепторов GPIa/IIa на мембране тромбоцитов была выявлена у гомозигот по аллелю Т (генотип Т/Т), в то время как у гомозигот по аллелю С (генотип С/С) наблюдается снижение экспрессии. Таким образом, наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, следовательно, и с повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений) (Леонова Ж. и др., 2011; Furihata K. et al., 2002; Macchi L. et al., 2003; Weng Z. et al., 2013; Lu J.X. et al., 2014). Исследование полиморфизма генов может быть использовано для оценки риска развития атеротромбоза после коронарной ангиопластики, стентирования коронарных артерий. При этом, по мнению Н. Shen «возможность развития резистентности в ответ на прием ацетилсалициловой кислоты трудно предугадать» (Shen H. et al., 2009).

Данные литературы о связи различных полиморфных маркеров генов-кандидатов с эффективностью терапии основными классами антитромбоцитарных препаратов немногочисленны. Установление ведущей роли тромбоцитарного звена

гемостаза в патогенезе атеротромботических осложнений способствовало разработке широкого спектра лекарственных препаратов, которые показали свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ИБС, в том числе при чрезкожных коронарных вмешательствах (Верткин А.Л. и др., 2007; Павлова Т.В. и др., 2009; D'Souza R. et al., 2017; Stuckey Th. et al., 2017).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период 2013-2015 гг. на клинической базе кафедры факультетской терапии ИМЭиФК УлГУ, в рамках НИР - научного направления «Особенности течения и лечения больных артериальной гипертонией с сочетанной патологией: ИБС и сахарным диабетом» ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн» (УОКГВВ), одобрено этической комиссией ИМЭиФК УлГУ. Часть исследований проводилось на базе терапевтического отделения ГУЗ «Тереньгульская районная больница».

Получено добровольное информированное согласие пациентов на включение в диссертационное исследование.

2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования

Было обследовано 133 пациента с артериальной гипертензией, стабильной стенокардией напряжения 2-4ФК, постинфарктным кардиосклерозом, осложненными хронической сердечной недостаточностью.

В соответствии с целью и поставленными задачами, проводились открытое одномоментное и проспективное сравнительное исследования. Из обследованных на первом этапе пациентов далее были сформированы группы в соответствии с диагнозом (таблица 1). 79 пациентов с хроническими формами стенокардии динамически наблюдались на протяжении стационарного этапа лечения (10-14 суток) и в последующем проводилось повторное обследование через 2 месяца на фоне постоянной терапии. В дальнейшем проводилось амбулаторное наблюдение пациентов в течение двух лет, мониторировалось развитие сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт).

По отношению к основной группе имелось 3 группы сравнения – контрольная группа, пациенты с неосложненной АГ, пациенты с двойной антиагрегантной терапией. Контрольную составили 20 практически здоровых человека, репрезентативных по полу и возрасту. Группа пациентов с неосложненной АГ составили 15 человек (мужчин – 9, женщин – 6) в среднем

возрасте 51 ± 6 лет. В группу пациентов с ИБС, принимающих двойную антиагрегантную терапию, вошло 39 человек в среднем возрасте 57 ± 5 лет (23 мужчины и 16 женщин).

На рисунке 1 представлен дизайн проведенного исследования.

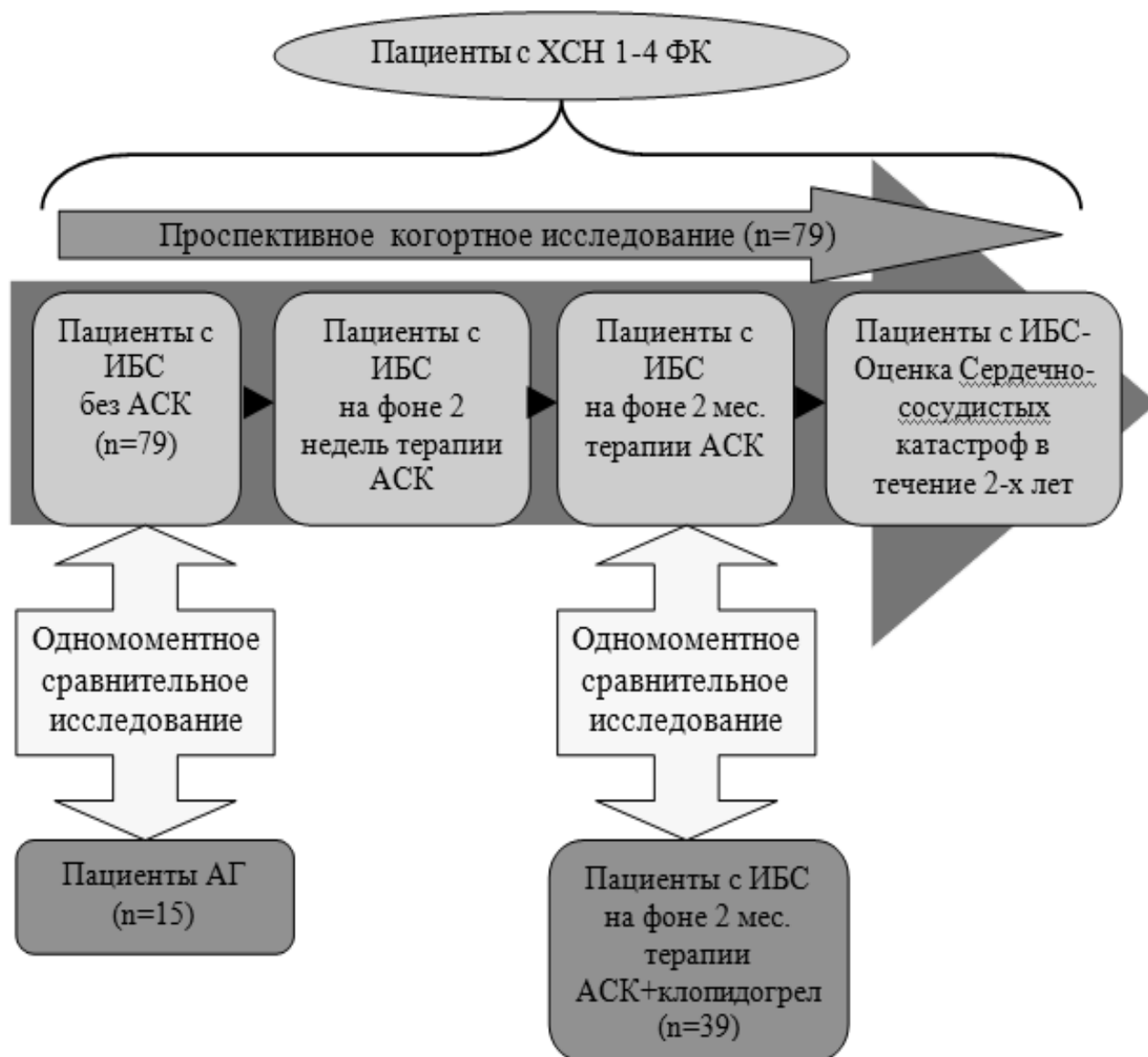


Рисунок 1 – Дизайн проведенного диссертационного исследования

Таблица 1 – Количество обследованных пациентов

Диагноз		Количество пациентов
Артериальная гипертензия		15
Стабильные формы ИБС с монотерапией АСК	Стабильная стенокардия напряжения 2-4 ФК	25
	Перенесенный инфаркт миокарда	16
	Стенокардия напряжения 2-4 ФК, АГ 3 стадии	17
	Перенесенный инфаркт миокарда, АГ 3 стадии	21
ИБС. Стабильная стенокардия напряжения на фоне двойной антиагрегантной терапии		39

Для 1 этапа исследования было отобрано 79 пациентов с хроническими формами ИБС (стенокардия и постинфарктный кардиосклероз), которые не принимали антиагрегант «ацетилсалициловую кислоту» или принимали ее не регулярно. На этом этапе проводилось сравнение параметров агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС с агрегацией тромбоцитов при неосложненной АГ и в группе практически здоровых лиц. Проводилось сравнение агрегационной способности тромбоцитов у пациентов в основной группе в зависимости от тяжести ХСН, наличия факторов сердечно-сосудистого риска.

После исследования параметров агрегации тромбоцитов (в первый день) в основной группе (ИБС) назначалась стандартная терапия – бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ, статины и антиагрегант ацетилсалициловая кислота в дозировке 75-100-125 мг/сут. Проводилось сравнение параметров агрегации тромбоцитов и эффективность антиагрегантной терапии АСК через 2 недели и через 2 месяца. Сравнивалась эффективность антиагрегантной терапии АСК у пациентов в зависимости от тяжести ХСН, наличия факторов сердечно-сосудистого риска. В

последующем проводилось сравнение однокомпонентной и двойной антиагрегантной терапии.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью 1-4 ФК с эссенциальной артериальной гипертонией, не принимающие антиагреганты.
2. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью 1-4 ФК с ИБС со стабильной стенокардией напряжения 2-4 ФК и/или перенесшие инфаркт миокарда более 1 года назад без или с сопутствующей артериальной гипертонией, не принимающие антиагреганты или принимающие их спорадически.
3. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью 1-4 ФК с ИБС, перенесшие 2 месяца назад острый коронарный синдром, находящиеся на постоянной двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем.

Критерии невключения в исследование:

1. возраст старше 75 лет;
2. острое нарушение мозгового кровообращения;
3. почечная и печёночная недостаточность;
4. кардиомиопатии;
5. злокачественные новообразования;
6. сахарный диабет;
7. аутоиммунные заболевания;
8. симптоматические (вторичные) артериальные гипертонии;
9. врожденные и приобретенные пороки сердца;
10. системные заболевания соединительной ткани;
11. прием не прямых антикоагулянтов.

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных пациентов

		Пациенты с ХСН на фоне ИБС (n=79)	Пациенты с ХСН на фоне двойной терапии (n=39)	Пациен ты с ХСН на фоне АГ (n=15)	Контро льная группа (n=20)
Пол	Мужчины	39 (49%)	23	9	11
	Женщины	40 (51%)	16	6	9
Возраст, лет (M±SD)		58±4	57±5	51±6	51±4
ХСН	1 ФК	10 (12,5%)	7 (18%)	9 (60%)	-
	2 ФК	21 (26,5%)	12 (31%)	3(20%)	-
	3 ФК	29 (37%)	11 (28%)	3(20%)	-
	4 ФК	19 (24%)	9 (23%)	-	-
Форма ИБС	Стабильная стенокардия	40 (52%)	31 (79%)	-	-
	ПИКС	39(48%)	8 (21%)	-	-
	ОКС (ИМ/НС) в недавнем прошлом (2 мес)	-	39 (100%)	-	-
Длительность ИБС, лет (M±SD)		5,2±2,1	4,9±2,3	-	-
Артериальная гипертензия		38(48%)	23 (59%)	15(100%)	-
Длительность АГ, лет (M±SD)		5,7±2,2	5,0±2,5	4,8±2,4	-
Курение		33(42%)	10 (26%)	5 (33%)	5 (25%)
Нарушение липидного обмена		65(82%)	30 (77%)	6 (40%)	-
СН со сниженной ФВ <40%		11(14%)	5 (13%)	-	-

Ожирение	30(38%)	10 (26%)	3 (20%)	-
----------	---------	----------	---------	---

Для верификации диагнозов использовались последние российские рекомендации. Диагноз «эссенциальная артериальная гипертензия» выставлен на основании клинических рекомендаций «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013 г.). Диагноз ИБС: стабильная стенокардия выставлен на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии» (2008 г.). Установление тяжести ХСН проводилось на основании «Клинических рекомендаций по Хронической сердечной недостаточности» (2017).

Таблица 3 – Группы лекарственных препаратов получаемых пациентами основной группы (Пациенты с ХСН на фоне ИБС)

Группы лекарственных препаратов	% пациентов
Ингибиторы АПФ	80
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	10
Бета -1-адреноблокаторы	67
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов	15
Диуретики	32
Сердечные гликозиды	5
Статины	76
Блокаторы медленных кальциевых каналов	11
Нитраты	46

2.2. Методы исследования

2.2.1. Лабораторные методы исследования

В работе проводились общеклинические лабораторные исследования – общий клинический анализ крови, анализ биохимических параметров крови. Липидный профиль крови определяли с помощью биохимического анализатора «Synchron CX-7» фирмы «Beckman» (США) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия). Оценивались такие показатели, как общий холестерин сыворотки

крови (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $ИА = ОХС - ХС ЛПВП / ХС ЛПНП$.

Концентрацию NT-фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы Biomedica (страна изготовитель - Словакия). Нормальные значения - $<125,0$ пг/мл

Для определения Интерлейкина-1 бета ($IL-1\beta$) использовали набор реактивов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-1 бета в биологических жидкостях человека и культуральных средах «Интерлейкин-1 бета - ИФА – БЕСТ» (Вектор-БЕСТ, г. Новосибирск, Россия). Нормальные значения - $<5,0$ пг/мл

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование сердца проводилось пациентам в положении лежа, после 10-минутного пребывания пациента в покое (Чекина Н.М., 1992; Schiller N.B. et al., 1989) на аппарате «ALOKA SSD 5000» (Япония), в М – модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях, по рекомендациям американского эхокардиографического общества (Sahn D.J. et al., 1978; Schiller N.B. et al., 1989).

Гипертрофию левого желудочка определяли при величине ИММЛЖ более 115 г/м^2 для мужчин и более 95 г/м^2 для женщин (критерии ESC, 2013).

Диастолическую функцию левого желудочка определяли с помощью доплер-эхокардиографии в импульсно-волновом режиме из апикального доступа (Gardin J.M., 1983).

Оценка агрегации тромбоцитов проводилась на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «БИОЛА» (производитель Россия). Оценивались спонтанная агрегация тромбоцитов и индуцированная агрегация, в качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ 0,1, 1,0 и 5,0 мкмоль. Степень спонтанной агрегации и агрегации, индуцированной 0,1 и 1,0 мкмоль АДФ,

определяли как максимальное значение среднего размера агрегатов и измеряли в относительных единицах. Для агрегации, индуцированной АДФ в концентрации 5,0 мкмоль, степень агрегации определяли как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора и измеряли в %. Нормальными принимались 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 5,0 мкмоль АДФ – 25-70%.

Для оценки функционального класса ХСН использовался тест 6-и минутной ходьбы. Тест с 6-минутной ходьбой проводился по стандартной методике. Пациентам предлагалось пройти по заранее размеченному коридору в своем собственном темпе, с таким расчетом, чтобы пройти максимальное расстояние за 6 минут. Пациентам разрешалось останавливаться и отдыхать во время теста.

- от 426 до 550 м - 1 ФК;
- от 300 до 425 м – 2 ФК;
- от 150 до 300 м – 3 ФК;
- менее 150 м - 4 ФК.

Генотипирование

Проводилось исследование крови на генотип ITGA2 – интегрин-альфа-гликопротеин-1a, тромбоцитарный рецептор к коллагену (полиморфизм –807 С>Т, F224F), выявлялось 3 варианта генотипа, гомозиготы по 1-й аллели (без мутации в гене), гомозиготы по 2-й аллели (с мутацией) и гетерозиготы. В исследовании гомозиготы по 1-й аллели обозначены «СС», гомозиготы по 2-й аллели – «ТТ», гетерозиготы – «СТ».

Материалом для исследования служила ДНК, которая выделялась из цельной крови пациентов с использованием набора "ДНК-Экспресс" ("Литех", Россия). Полиморфизм гена определяли с использованием реагентов фирмы «Литех» методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени. Амплификацию и плавление ее продуктов проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени "CFX96 Real-Time PCR Detection System" ("Bio-Rad", США).

2.3. Методы статистического анализа данных

Результаты проведенного исследования составили базу данных первичных показателей, которые были сведены в электронную таблицу Statistica for Windows 8.0. Обработка и анализ был выполнен с использованием статистического программного пакета Statistica версии 8.0. Для показателей при статистической обработке вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения (SD), стандартная ошибка (Std. Error). Статистическая значимость различий между показателями оценивалась с помощью критерия Фишера-Стьюдента (t-критерий), часть значений распределялась «не нормально», их оценка уровней значимости ($p < 0,05$) межгрупповых различий по количественным и порядковым признакам производилась с использованием непараметрических методов статистической обработки, в том числе U-критерия Манна-Уитни.

В работе также проводились частотный и корреляционный виды анализа, оценка χ^2 -квадрат 2x2 и тесты расхождения между двумя усреднениями, для малых групп с поправкой по Йетсу. Применялся однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). (Реброва О.Ю., 2002).

Графическая часть работы была выполнена с помощью пакета прикладных программ Excel 2007 и графического пакета Statistica for Windows 8.0. Все данные в диссертационном исследовании представлены в виде $M \pm SD$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Влияние различных факторов кардиоваскулярного риска на функциональную активность тромбоцитов у пациентов с ИБС и АГ, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является крайне инвалидизирующим состоянием с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечной недостаточности, которые произошли в последние годы, уровень смертности при ХСН остается очень высоким – почти 60% в течение 5 лет после постановки диагноза, причем эта цифра выше у госпитализированных пациентов. Хроническая сердечная недостаточность не однофакторное заболевание или состояние, а комплекс симптомов, которые необходимо рассматривать только в контексте сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому в начале настоящего исследования проведено сравнение агрегационной способности у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца с ХСН 1-4 ФК, не получающих антиагрегантную терапию в сравнении с практически здоровыми лицами (контрольная группа). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 4.

Как видно из представленных в таблице 4 данных у пациентов с ХСН, развившейся на фоне АГ, спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов в концентрациях АДФ 0,1 и 1мкМ была статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе. У пациентов с ИБС спонтанная и индуцированная агрегация (с различными концентрациями АДФ) тромбоцитов статистически значимо превышало значения в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом отмечена (статистически значимо ($p < 0,05$)) более высокая способность тромбоцитов к спонтанной агрегации у пациентов с ХСН на фоне ИБС в сравнении с пациентами с ХСН на фоне АГ (таблица 4). В тоже время не выявлено статистически значимых различий по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов между пациентами с ХСН этиологическими факторами которых

являлись ИБС и АГ ($p > 0,05$).

Таблица 4 – Сравнительная оценка агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с АГ и ИБС и контрольной группой, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	КГ (n=20)	ХСН на фоне АГ (n=15)	ХСН на фоне ИБС (n=79)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,57±0,21	1,91±0,49 p1=0,009*	3,42±1,18 p1<0,0001* p2<0,0001*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,85±0,57	3,05±1,01 p1<0,0001*	3,38±0,94 p1<0,0001* p2=0,22
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	3,32±1,01	4,56±1,04 p1=0,001*	4,61±1,19 p1<0,0001* p2=0,86
5,0 мкМ АДФ, %	36,04±7,40	44,37±16,38 p1=0,051	49,02±20,17 p1=0,006* p2=0,40

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$),
p1- различие в сравнении с контрольной группой (КГ),
p2- различие в сравнении с АГ.

В данном исследовании также было проведено сравнение гендерных особенностей параметров агрегации тромбоцитов у пациентов с ФК ХСН, не получающих постоянную терапию антиагрегантными препаратами.

В таблице 5 представлены результаты сравнения параметров агрегации тромбоцитов у мужчин и женщин с ХСН независимо от этиологии, не получающих постоянную терапию антиагрегантными препаратами.

Таблица 5 – Агрегация тромбоцитов у мужчин и женщин с ХСН, не получающих терапию антиагрегантными препаратами, М±SD

Параметры агрегации, ед.	Мужчины (n=48)	Женщины (n=46)	р
Спонтанная агрегация, отн.ед	3,19±1,25	3,17±1,23	0,92
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,34±0,89	3,31±1,02	0,87
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,68±1,29	4,52±1,01	0,51
5,0 мкМ АДФ, %	47,85±20,24	48,72±19,14	0,83

Примечание: р- достоверность различий

Результаты исследования не выявили значимых гендерных различий ($p \geq 0,05$). Учитывая, что в исследуемой группе пациентов не было выявлено статистически значимых различий в показателях агрегации тромбоцитов, в дальнейшем пациенты были рассмотрены без учета их половой принадлежности.

Для оценки влияния на агрегацию тромбоцитов такого фактора кардиоваскулярного риска как возраст пациенты с ХСН были разделены на 2 группы. В первую группы (n=59) вошли мужчины до 55 лет и женщины до 65 лет, во вторую группу (n=35) – мужчины 55 лет и старше, женщины 56 лет и старше. В результате проведенного анализа было выявлено, что параметры агрегации тромбоцитов в сравниваемых группах были сходны, и не имели статистически значимых различий (таблица 6). При проведении корреляционного анализа также не выявлено статистически значимой связи с возрастом и показателями индуцированной агрегации тромбоцитов ($p > 0,05$). Только спонтанная агрегация тромбоцитов имела слабую связь с возрастом пациентов – $r=0,2$ ($p=0,021$).

Учитывая, что возраст практически не влиял на показатели агрегации тромбоцитов, в дальнейшей работе возраст пациентов с ХСН не учитывался.

Хроническая сердечная недостаточность является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем исследовании было проведено изучение влияния этиологических факторов ХСН на функциональную активность тромбоцитов.

Таблица 6 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН в зависимости от фактора риска – возраст (мужчины ≥ 55 лет, женщины ≥ 65 лет), $M \pm SD$

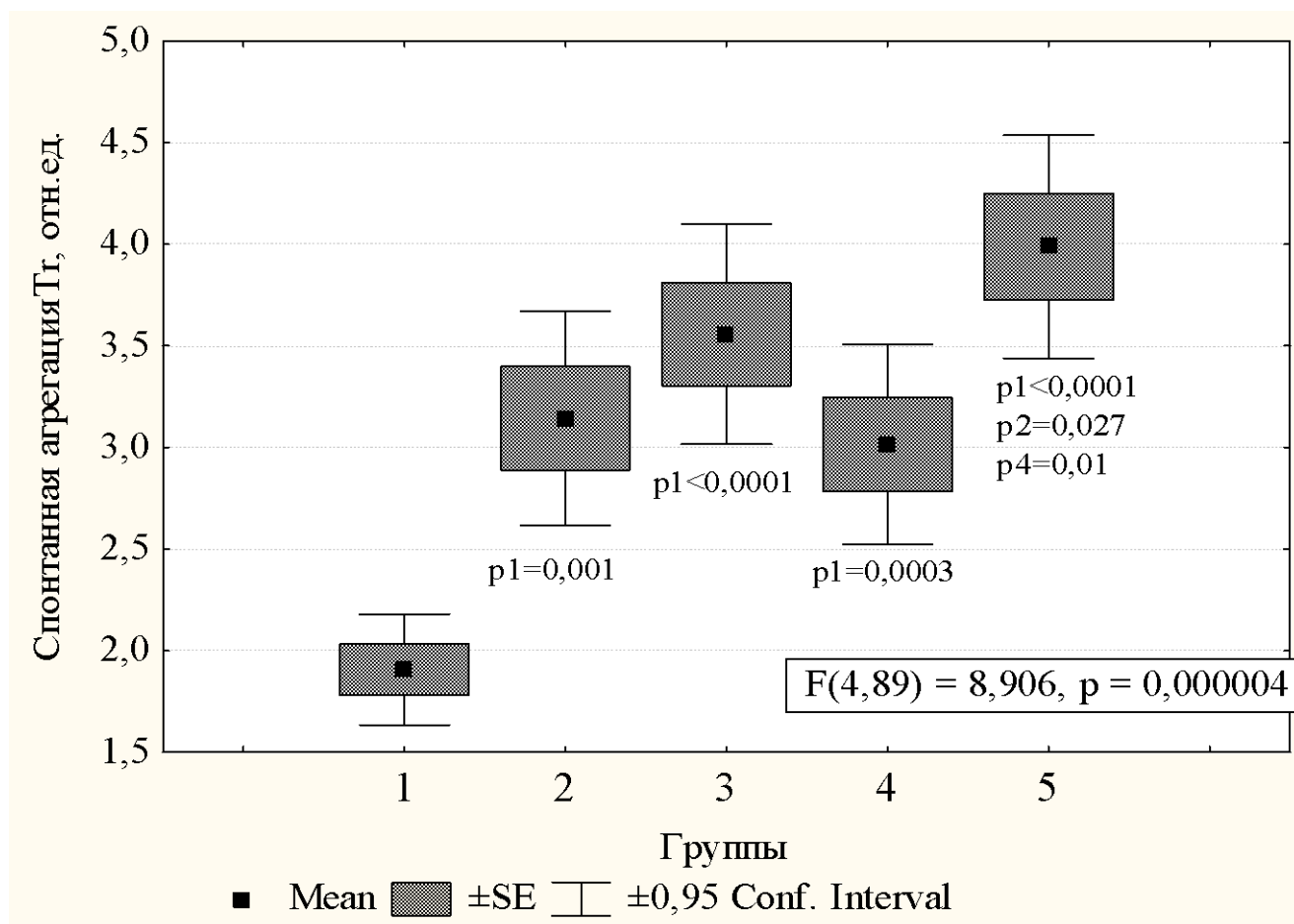
Параметры агрегации, ед.	Группа 1	Группа 2	p
	Нет ФР – возраст (n=59)	ФР – возраст (n=35)	
Спонтанная агрегация, отн.ед	3,12 \pm 1,27	3,28 \pm 1,19	0,55
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,19 \pm 0,74	3,40 \pm 1,05	0,31
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,47 \pm 0,98	4,84 \pm 1,40	0,13
5,0 мкМ АДФ, %	48,21 \pm 19,75	48,31 \pm 19,66	0,98

Примечание: p – достоверность различий

Все пациенты были разделены на 5 групп, в зависимости от нозологии. В группу 1 вошли пациенты с артериальной гипертонией (n=15); во 2-ю группу вошли пациенты со стабильной стенокардией (n=25); в группу 3 вошло 16 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом; 4-ю группу составили пациенты с сочетанием стенокардии и артериальной гипертонии (n=17); 5-я группа – пациенты с сочетанием ПИКС и артериальной гипертонии (n=21).

На рисунке 2 представлено сравнение спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертонией и различными клиническими формами ИБС. Как можно видеть из представленных на рисунке данных, наименее выраженная способность к спонтанной агрегации тромбоцитов выявлена у пациентов с артериальной гипертонией (группа 1), а наибольшая выявлена у пациентов с сочетанием ПИКС и артериальной гипертонии (группа 5).

Причем, следует отметить, что у пациентов групп 2-5 спонтанная агрегация тромбоцитов была статистически значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами с артериальной гипертонией (рисунок 2), что косвенно подтверждает значение коморбидности в усилении агрегационной способности тромбоцитов.



Примечание: 1 – АГ; 2 – СтН; 3 – ПИКС; 4 – СтН+АГ; 5 - ПИКС+АГ;
 p_1 – различие по сравнению с группой 1, p_2 – по сравнению с группой 2, p_4 – по сравнению с группой 4

Рисунок 2 – Спонтанная агрегация тромбоцитов при ХСН различной этиологии

При сравнении агрегации тромбоцитов пациентов с сочетанием ПИКС и АГ, с пациентов с изолированной стабильной стенокардии и ПИКС (без сопутствующей АГ) выявлена статистически значимо ($p < 0,05$) более высокая спонтанная агрегация тромбоцитов у пациентов с сочетанием ПИКС и АГ (группа 5) (рисунок 2).

Как можно видеть из данных таблицы 7 на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов во всех группах были сопоставимы ($p > 0,05$), несмотря на незначительное (недостовверное) ее преобладание у пациентов с сочетанием ПИКС и АГ (группа 5).

Таблица 7 – АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН различной этиологии, М±SD

Параметры агрегации, ед.	Группа 1 АГ (n=15)	Группа 2 СтН (n=25)	Группа 3 ПИКС (n=16)	Группа 4 СтН+АГ (n=17)	Группа 5 ПИКС+АГ (n=21)
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,05±1,01	3,35±1,09	3,30±0,66	3,35±1,03	3,50±0,90
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,56±1,04	4,70±1,26	4,65±1,14	4,43±1,14	4,64±1,27
5,0 мкМ АДФ, %	44,37±16,38	44,95±17,60	53,17±22,77	43,07±21,27	55,52±18,83

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

Ниже рассмотрим влияние модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска (дислипидемия, курение, ожирение) у пациентов с ХСН ишемической этиологии.

Известно, что нарушения липидного обмена являются одним из важных патогенетических факторов развития и прогрессирования ИБС, риска развития тромбообразования (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008). Поэтому проведен анализ показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с ХСН ишемического генеза в зависимости от нарушения липидного обмена. Было установлено, что у пациентов с нарушенным липидным обменом статистически значимо ($p < 0,05$) наблюдалась более высокая спонтанная агрегация тромбоцитов и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов на 5мкМ АДФ (таблица 8).

При использовании теста Тьюки также подтверждено статистическое различие в спонтанной агрегации пациентов с нарушением липидного обмена –

MS=1,33, df=75,0, p=0,008. Однако тест Тьюки не подтвердил значимость различия АДФ-индуцированной агрегации.

Таблица 8 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН ишемической этиологии в зависимости от наличия нарушений липидного обмена, M±SD

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
Нет нарушений липидного обмена, (n=16)	2,61±0,59	3,03±0,77	4,94±1,43	38,90±18,43
Нарушение липидного обмена, (n=65)	3,55±1,22 p=0,0061*	3,44±0,95	4,55±1,14	50,77±20,18 p=0,046*

Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)

Известно, что курение, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к большому количеству изменений в системах организма, в том числе и к гиперкоагуляции, которое характеризуется повышением агрегационной активности тромбоцитов и образованием в кровяном русле микроагрегантов, увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена и компенсаторным эритроцитозом с преобладанием крупноветвистых форм агрегатов эритроцитов, увеличением вязкости крови (Гольцяпин В.В. и др. , 2002 ; Benowitz N.L. et al., 1993 ; Newby D.E. et al., 1999 ; Price J.F., et al., 1999).

Проведена оценка способности тромбоцитов к агрегации у курящих и некурящих пациентов с 1-4ФК ХСН, не принимающих антиагрегантную терапию (таблица 9).

Тест Тьюки также не подтвердил значимость различия спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации у курящих пациентов.

В результате статистического анализа агрегационная способность

тромбоцитов, как спонтанная, так и индуцированная, была сопоставима у курящих и не курящих, при незначительной тенденции к увеличению агрегационной активности тромбоцитов у курильщиков.

Таблица 9 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН в зависимости от табакокурения, М±SD

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
Не курящие, (n=46)	3,27±1,15	3,23±0,88	4,67±1,07	47,45±20,44
Курящие, (n=33)	3,64±1,22	3,58±0,98	4,54±1,36	51,21±19,89

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

Во многих исследованиях (Шурыгин Д.Я. и др., 1980; Беюл Е.А. и др., 1986; Felber J.P., 1995; Lau D.W. et al., 2007) была доказана связь между избытком веса и ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Известно, что атеросклероз у страдающих ожирением встречается в 65% случаев, а инфаркт миокарда - прямое следствие атеросклероза коронарных артерий, у тучных людей встречается в 4-5 раз чаще, чем при нормальном весе. (Lau D.W. et al., 2007). Представляет интерес изучение агрегационной способности тромбоцитов у пациентов ишемической этиологии ХСН в зависимости от наличия такого ожирения.

В результате исследования было выявлено, что у пациентов с ХСН, страдающих ожирением, наблюдается более высокая спонтанная агрегация и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Следует отметить, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов с концентрацией АДФ 0,1мкМ была статистически значимо более высокой ($p < 0,05$), чем у лиц без ожирения (таблица 10).

Таблица 10 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН ишемической этиологии в зависимости наличия ожирения, М±SD

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
ИМТ<30кг/м ² (n=49)	3,28±1,05	3,22±0,89	4,57±1,15	46,53±20,86
ИМТ>30 кг/м ² (n=30)	3,66±1,37 p>0,05	3,65±0,97 p=0,047*	4,64±1,28 p>0,05	53,09±18,61 p>0,05

Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05) при межгрупповом сравнении

Однако, тест Тьюки не подтвердил значимость различия спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации у пациентов с ожирением.

Проведенный множественный регрессионный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между наличием у пациентов с ИБС нарушения липидного обмена ($\beta=0,30$; $R^2=0,09$; $F=7,95$) и увеличением способности тромбоцитов только к спонтанной агрегации, в то время как с АДФ-индуцированной агрегацией взаимосвязи не выявлено.

Резюме

Возраст и пол пациентов с ХСН практически не влияют на агрегационную активность тромбоцитов. У пациентов с ХСН осложнившей АГ и ИБС, отмечается статистически значимо более высокая агрегационная активность тромбоцитов (спонтанная и индуцированная), по сравнению с контрольной группой. Причем спонтанная агрегация тромбоцитов (в отличие от АДФ-индуцированной) у пациентов с ХСН на фоне ИБС значимо выше по сравнению с пациентами с артериальной гипертонией (p<0,05). Способность тромбоцитов к спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации возрастает увеличением ФК ХСН. Наличие перенесенного инфаркта миокарда (ПИКС), особенно у пациентов с сопутствующей АГ, характеризуется повышением спонтанной агрегации

тромбоцитов ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией, что косвенно обусловлено и более высоким ФК ХСН. Курение, ожирение и дислипидемия неоднозначно влияют на функциональную активность тромбоцитов, только ожирение достоверно связано с повышенной агрегацией тромбоцитов.

3.2. Агрегация тромбоцитов у пациентов с различной тяжестью хронической сердечной недостаточности, обусловленной ИБС

В данном разделе будет рассмотрена агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН при АГ и ИБС и отдельно с ХСН ишемической этиологии в зависимости от тяжести сердечной недостаточности.

Проведено сравнение параметров агрегации тромбоцитов в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (таблица 11).

Как можно видеть из данных, представленных в таблице 11, с увеличением ФК ХСН возрастает способность тромбоцитов к спонтанной агрегации. У пациентов с 4 ФК ХСН АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (на 0,1 мкМ) наибольшая, причем статистически значимо отличается от АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (на 0,1 мкМ) у пациентов с 1 и 2 ФК ХСН. Также, у пациентов с 4 ФК ХСН АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (на 5 мкМ) была наибольшая по сравнению с пациентами с более низкими (1-3) ФК ХСН. Следует отметить, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (на 1 мкМ) была сопоставима у пациентов с различными ФК ХСН.

Учитывая, что параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертонией значительно отличались от агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС, была проведена оценка агрегации тромбоцитов у пациентов с ХСН только ишемической этиологии. Так на рисунке 3 представлено сравнение спонтанной агрегации тромбоцитов при ХСН ишемической этиологии в зависимости от ФК.

Таблица 11 – Параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с различным ФК
ХСН независимо от этиологии, М±SD

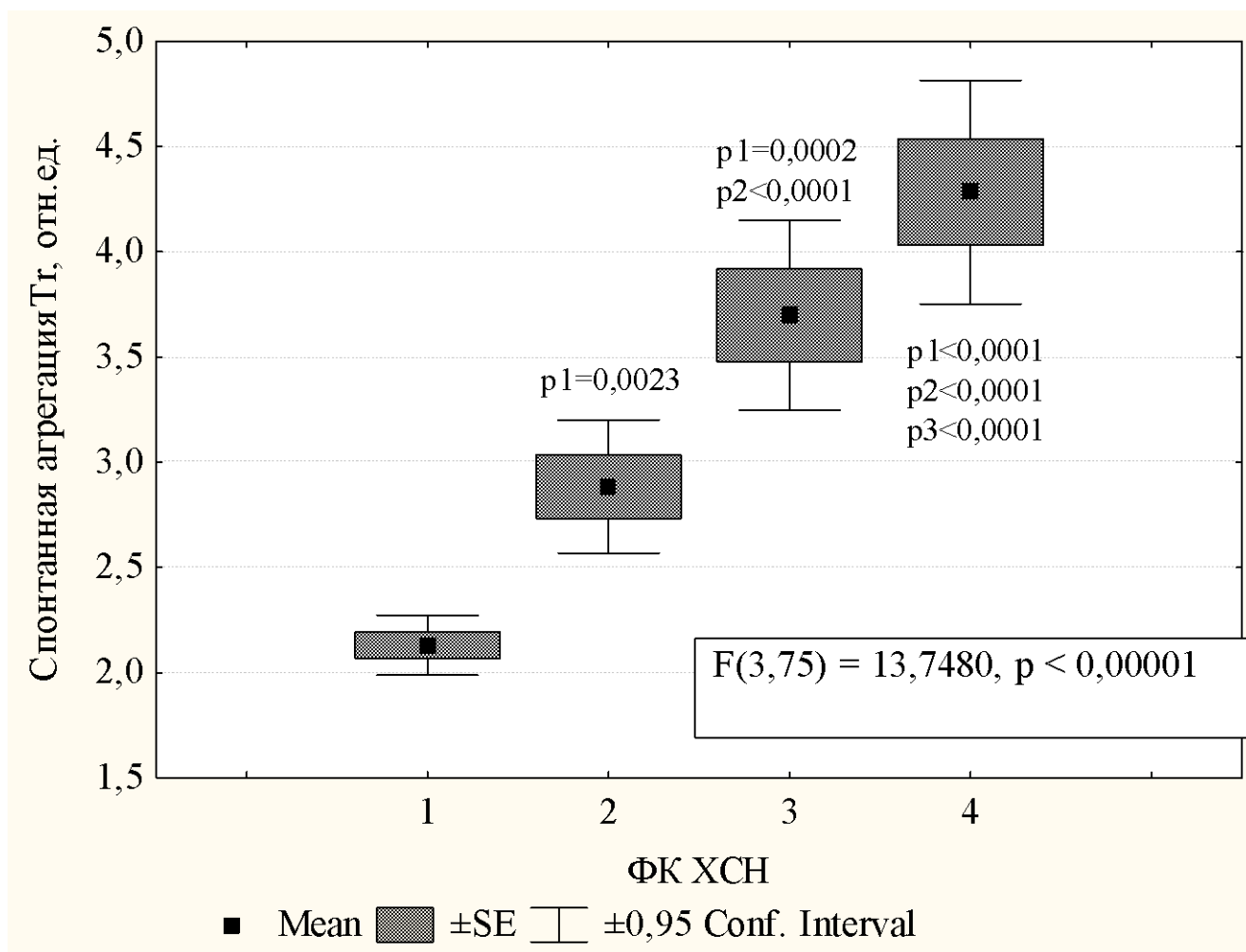
Параметры агрегации, ед.	1 ФК (n=19)	2 ФК (n=24)	3 ФК (n=32)	4 ФК (n=19)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,92±0,43	2,79±0,70 p1<0,0001*	3,57±1,19 p1<0,0001* p2=0,0056*	4,28±1,10 p1<0,0001* p2<0,0001* p3=0,04*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	2,93±0,87	3,03±0,83 p1=0,58	3,49±1,08 p1=0,066 p2=0,13	3,79±0,72 p1=0,0021* p2=0,0048* p3=0,28
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,55±1,00	4,48±1,44 p1=0,87	4,64±0,99 p1=0,74 p2=0,62	4,74±1,60 p1=0,61 p2=0,54 p3=0,76
5,0 мкМ АДФ, %	39,08±17,91	45,76±16,83 p1=0,22	46,42±19,47 p1=0,18 p2=0,89	63,78±17,13 p1<0,0001* p2=0,0013* p3=0,0023*

Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)

p1- различие между группой 1ФК – 2ФК,

p2- различие между группой 2ФК – 3ФК,

p3- различие между группой 3ФК – 4ФК.



Примечание: p1- различие между группой 1ФК – 2ФК,
 p2 - различие между группой 2ФК – 3ФК,
 p3 - различие между группой 3ФК – 4ФК.

Рисунок 3 – Спонтанная агрегация тромбоцитов при ХСН у пациентов с ИБС

Из рисунка 3 можно видеть, что спонтанная агрегация тромбоцитов статистически значимо ($p<0,05$) возрастает с увеличением ФК ХСН. Оценка функциональной активности тромбоцитов показала, что более высокая АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при ХСН ишемической этиологии у пациентов с 4 ФК ХСН, причем статистически значимо было данное различие при 0,1мкМ и 5мкМ АДФ (таблица 12). Тест Тьюки подтвердил значимость различий в спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с 3 и 4 ФК ХСН в сравнении с пациентами 1 и 2 ФК ХСН ($MS=0,83$; $df=72,0$), а также подтвердил значимость различий в спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с 4 ФК ХСН в

сравнении с пациентами 1, 2 и 3 ФК ХСН ($MS=287,0$; $df=72,0$). Полученные данные свидетельствуют о повышении способности тромбоцитов к агрегации, как спонтанной, так и индуцированной с утяжелением функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Таблица 12 – Параметры АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с различным ФК ХСН, $M\pm SD$

Параметры агрегации, ед.	1 ФК (n=10)	2 ФК (n=21)	3 ФК (n=29)	4 ФК (n=19)
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,13±0,87	2,93±0,69	3,52±1,11 p2=0,033*	3,79±0,72 p1=0,04* p2=0,0004*
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,38±1,06	4,54±1,50	4,66±0,96	4,74±1,27
5,0 мкМ АДФ, %	35,36±19,76	44,78±17,02	47,14±19,50	63,78±17,13 p1=0,0004* p2=0,0022* p3=0,004*

Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)

p1- различие между группой 1ФК – 2ФК,

p2- различие между группой 2ФК – 3ФК,

p3- различие между группой 3ФК – 4ФК.

В ходе исследования была проведена оценка агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с ИБС в зависимости от степени систолической функции левого желудочка (таблица 13), что в свою очередь отражает тяжесть ФК ХСН. Как можно видеть из представленных данных, у пациентов со сниженной систолической функцией (СН-нФВ, $ФВ<40\%$) отмечается более высокая агрегационная способность тромбоцитов, как спонтанная, так и АДФ-индуцированная, по сравнению с пациентами с сохраненной (СН-сФВ, $ФВ\geq 50\%$)

систолической функцией левого желудочка. Причем, различие было статистически значимо ($p < 0,05$) по спонтанной агрегации тромбоцитов и АДФ-индуцированной (1,0 и 5,0 мкМ) (таблица 13).

Таблица 13 – Параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической этиологией ХСН с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ,
M±SD, U-test Mann-Whitney

Параметры, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
СН-сФВ ФВ ≥ 50% (n=55)	3,05±1,06	3,29±0,99	4,52±1,18	42,16±17,69
СН-срФВ ФВ 40-49% (n=13)	3,93±1,21 p1=0,0017* U=156,5 Z=-3,12	3,66±0,75 p1=0,066	4,34±1,19 p1=0,67	58,30±16,25 p1=0,0057* U=180 Z=-2,76
СН-нФВ ФВ < 40% (n=11)	4,65±0,66 p2<0,0001* U=61,0 Z=-4,14 p3=0,032* U=34,0 Z=-2,14	3,47±0,81 p2=0,45	5,38±1,04 p2=0,03* U=176,0 Z=-2,17 p3=0,045* U=36,5 Z=-1,99	72,36±13,97 p2<0,0001* U=52,5 Z=-4,29 p3=0,28* U=33,0 Z=-2,2

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1 – различие между группами СН-сФВ и СН-срФВ;

p2 – различие между группами СН-сФВ и СН-нФВ;

p3 – различие между группами СН-срФВ и СН-нФВ.

Также следует отметить сходные различия в группах ХСН со средней ФВ (СН-срФВ) и СН-сФВ. При СН-срФВ отмечается более высокая агрегационная способность тромбоцитов, как спонтанная, так и АДФ-индуцированная, по сравнению с пациентами с сохраненной (СН-сФВ, ФВ ≥ 50%) систолической

функцией левого желудочка. Причем различие было статистически значимо ($p < 0,05$) по спонтанной агрегации тромбоцитов и АДФ-индуцированной (5,0 мкМ). Также имеются статистически значимые различия в группах пациентов с СН-срФВ и СН-нФВ (таблица 13).

У пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ был проведен корреляционный анализ между показателями агрегации тромбоцитов и фракцией выброса ЛЖ. В ходе анализа выявлено наличие отрицательной корреляции АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на концентрации 5 мкМ АДФ с ФВ ЛЖ ($r = -0,48$; $p = 0,04$). При этом не выявлено связей спонтанной агрегации тромбоцитов и индуцированной агрегации с низкими концентрациями АДФ (0,1 и 1 мкМ) с ФВ ЛЖ.

При этом установлена слабая связь между тяжестью ФК ХСН и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 0,1 мкМ АДФ ($\beta = 0,26$; $R^2 = 0,11$; $F = 3,13$). Выявлена связь между снижением систолической функции ЛЖ и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 5 мкМ АДФ ($\beta = 0,48$; $R^2 = 0,33$; $F = 12,80$). Это также подтверждено тестом Тьюки - $MS = 0,82$, $df = 72,0$.

При проведении корреляционного анализа параметров агрегации тромбоцитов с концентрацией NT-proBNP в плазме крови, как маркера тяжести ХСН, была выявлена статистически значимая прямая связь средней степени спонтанной агрегации с плазменной концентрацией NT-proBNP (рисунок 4).

Аналогичная направленность изменений наблюдалась и по индуцированной агрегации тромбоцитов с 5,0 мкМ АДФ ($r = 0,57$, $p < 0,0001$). Однако в ходе исследования не выявлено статистически значимых связей индуцированной агрегации тромбоцитов с 0,1 и 1,0 мкМ АДФ с плазменной концентрацией NT-proBNP ($r = 0,23$, $p = 0,053$ и $r = 0,13$, $p = 0,24$ соответственно).

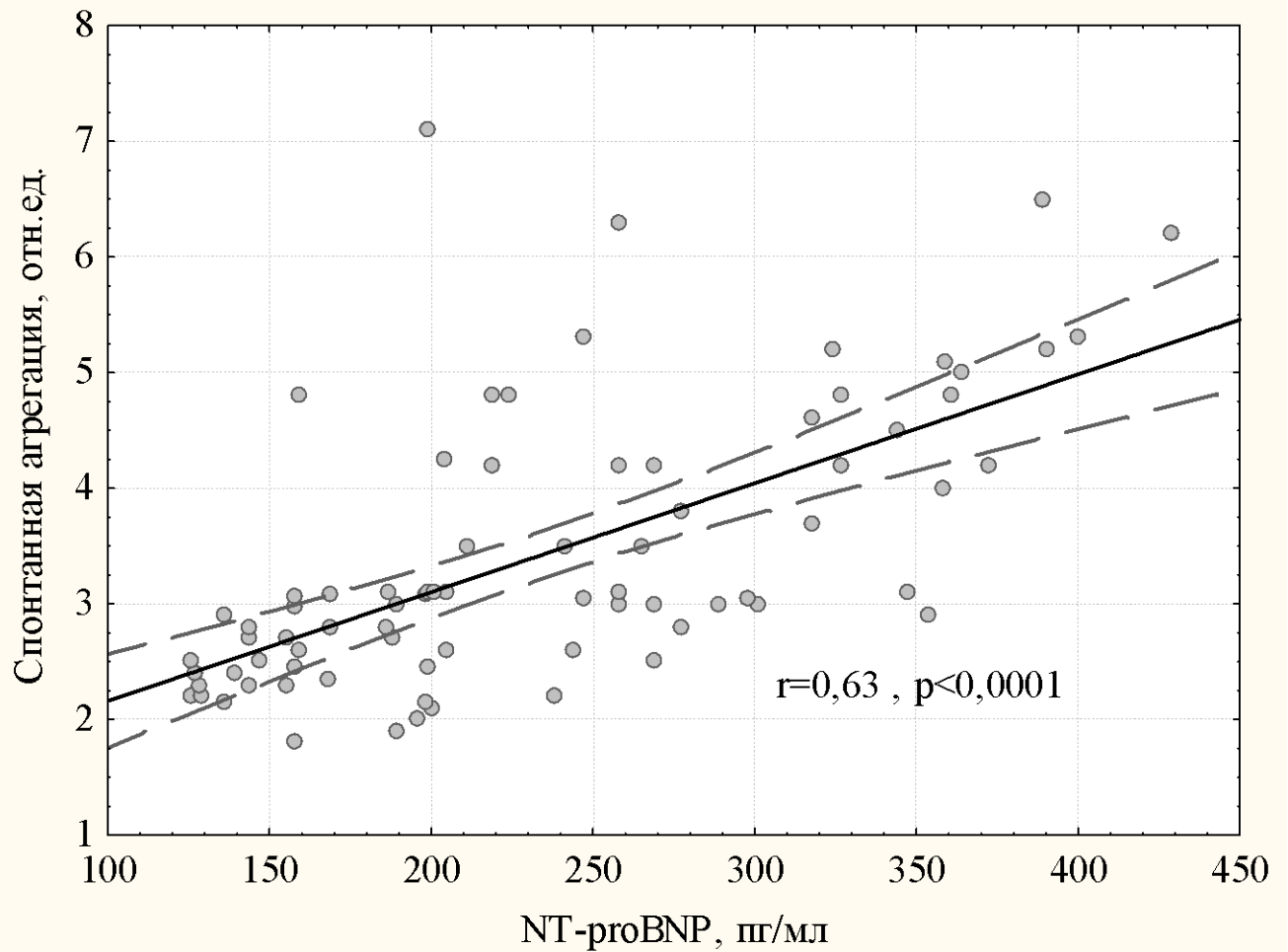


Рисунок 4 – Корреляция спонтанной агрегации тромбоцитов с плазменной концентрацией NT-proBNP

Резюме

Увеличение тяжести ХСН сопровождается статистически значимым увеличением агрегационной способности тромбоцитов ($p<0,05$). Снижение систолической функции левого желудочка ассоциируется с увеличенной агрегационной активностью тромбоцитов (спонтанной и АДФ-индуцированной на $5\mu\text{M}$). Это подтверждается и положительной корреляцией NT-proBNP со спонтанной агрегацией тромбоцитов ($p<0,05$).

3.3. Агрегационная способность тромбоцитов, ее связь с активностью системного воспаления и полиморфизмом гена ITGA2

Учитывая значение системного воспаления в развитии атеротромбоза (Коваленко, В.Н. и др., 2010), проведен анализ связей агрегационной способности тромбоцитов с плазменным уровнем интерлейкина-1 β . В ходе исследования была выявлена статистически значимая корреляция концентрации IL-1 β в плазме крови пациентов с ХСН со спонтанной агрегацией тромбоцитов ($r=0,65$, $p<0,0001$) и с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов на 5,0 мкМ АДФ ($r=0,54$, $p<0,0001$). Значимых связей концентрации IL-1 β с АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов на 0,1 мкМ АДФ ($r=0,16$, $p=0,17$) и 1,0 мкМ АДФ ($r=0,15$, $p=0,19$) нами не выявлено.

По мнению ряда исследователей, генетический полиморфизм человека определяет риск развития тромбообразования и тромбоэмболических осложнений (Karustin V.M. et al., 2003; Kirienko A.I. et al., 2012). Одной из мутаций связанной с нарушением процессов тромбообразования является мутация в гене ITGA2 – интегрин-альфа-гликопротеин-1a, тромбоцитарный рецептор к коллагену (полиморфизм –807 C>T, F224F). Считается, что мутация в этом гене связана с риском сердечно-сосудистых заболеваний, гиперагрегацией тромбоцитов и появлением резистентности к ацетилсалициловой кислоте (Киняйкин М.Ф. и др., 2013; Balta G. et al., 2002).

В ходе исследования было проведено сравнение агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия мутаций в гене ITGA2. Полученные результаты представлены в таблице 14.

Как можно видеть из представленных данных, спонтанная агрегация тромбоцитов у гомозигот (ТТ) с мутацией гена ITGA2 статистически значимо выше, чем у гетерозигот с данной мутацией (СТ) и у пациентов без мутации в данном гене (СС). Тест Тьюки подтвердил значимость различий в спонтанной агрегации у Гомозигот по 2 аллели – ТТ ($MS=0,47$; $df =9,0$), в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по аллели СС.

Таблица 14 – Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия мутаций в гене ITGA2, M±SD

Параметры агрегации, ед.	Гомозигота по 1 аллели – СС (n=14)	Наличие мутации	
		Гетерозигота – СТ (n=20)	Гомозигота по 2 аллели – ТТ (n=16)
Спонтанная агрегация, отн.ед	2,15±0,79	2,62±0,85	3,82±1,14 p1=0,001* p2=0,001*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,17±1,11	3,34±0,94	3,47±0,72
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,46±0,80	4,36±1,13	4,37±0,64
5,0 мкМ АДФ, %	47,42±12,94	43,27±19,62	58,46±28,0

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1- различие между группой СС – СТ,
p2- различие между группой СТ – ТТ.

При проведении непараметрического анализа выявлено, что встречаемость гомозиготного генотипа без мутации (СС) сопоставима в контрольной группе и в группе пациентов с ХСН на фоне артериальной гипертензии, также сопоставима встречаемость гетерозигот ITGA2 в этих группах (χ^2 с поправкой Yates = 0,04, $p=0,83$), не было выявлено и различия во встречаемости гомозигот с мутацией гена ITGA2 (χ^2 с поправкой Yates = 0,03, $p=0,86$).

Несмотря на это, в группе пациентов с ХСН на фоне стенокардией, гомозигот с мутацией гена ITGA2 41,5% (10 пациентов), это различие не имело статистической значимости в сравнении с контрольной группой (χ^2 с поправкой Yates = 1,29, $p=0,25$), и в сравнении с группой пациентов с АГ (χ^2 с поправкой Yates = 0,53, $p=0,46$).

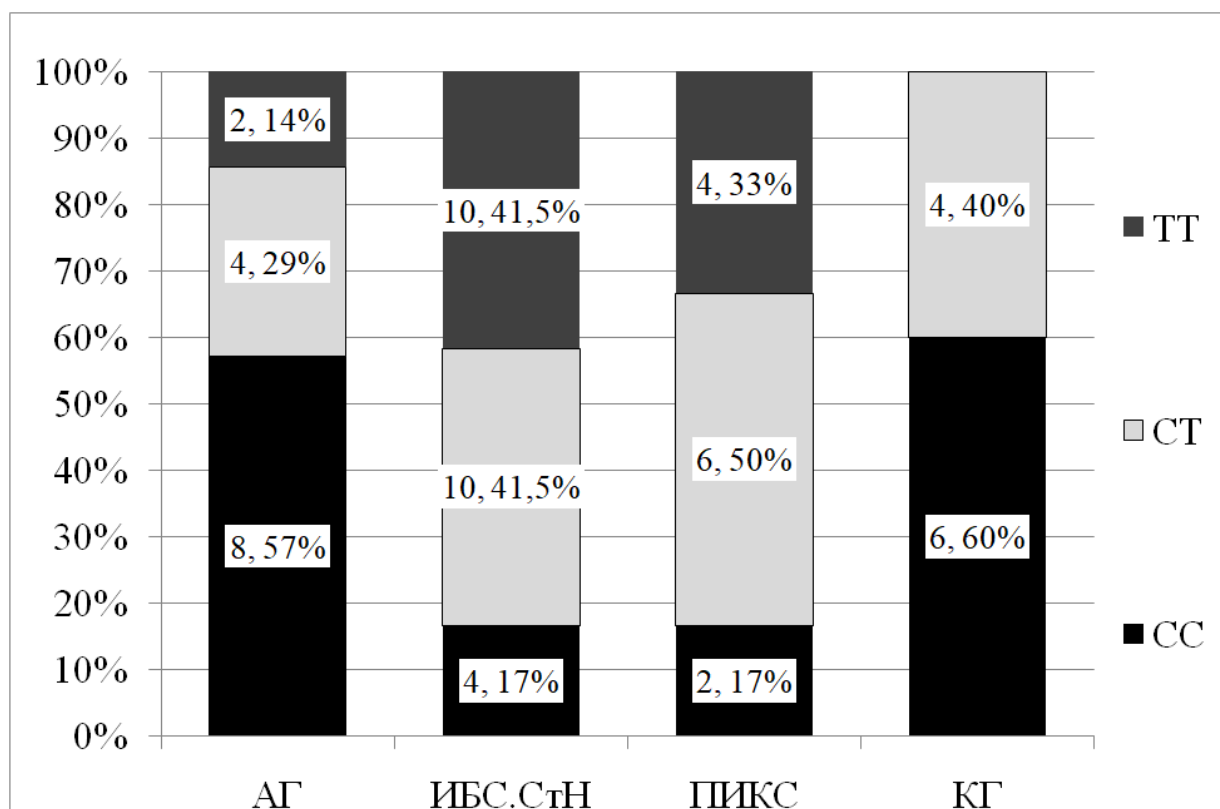


Рисунок 5 – Частота встречаемости аллелей гена ITGA2 в исследовании в зависимости от этиологии ХСН (*Примечание:* КГ – контрольная группа практически здоровых)

У пациентов с ХСН возникшей вследствие ПИКС, в данном исследовании, гомозиготный генотип гена ITGA2 с мутацией встретился у 4 пациентов (33%). Однако, вероятно в связи в малым количеством пациентов, различие также не имело статистической значимости в сравнении с контрольной группой (χ^2 с поправкой Yates = 0,41, $p=0,52$) и группой пациентов с АГ (χ^2 с поправкой Yates = 0,02, $p=0,88$).

Для выявления достоверности различий в спонтанной агрегации тромбоцитов был использован однофакторный дисперсионный анализ, парный t-тест (с поправкой Бонферрони, различия считались статистически значимыми при $p < 0,17(0,05/3)$) и тест Тьюки. Выявлено (рисунок 6) наличие статистически значимых различий в показателях спонтанной агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$). По данным парного t-теста между генотипами CC и CT статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,55$), генотип TT статистически значимо

отличался как от генотипа СС ($p < 0,001$), так и от генотипа СТ ($p = 0,001$).

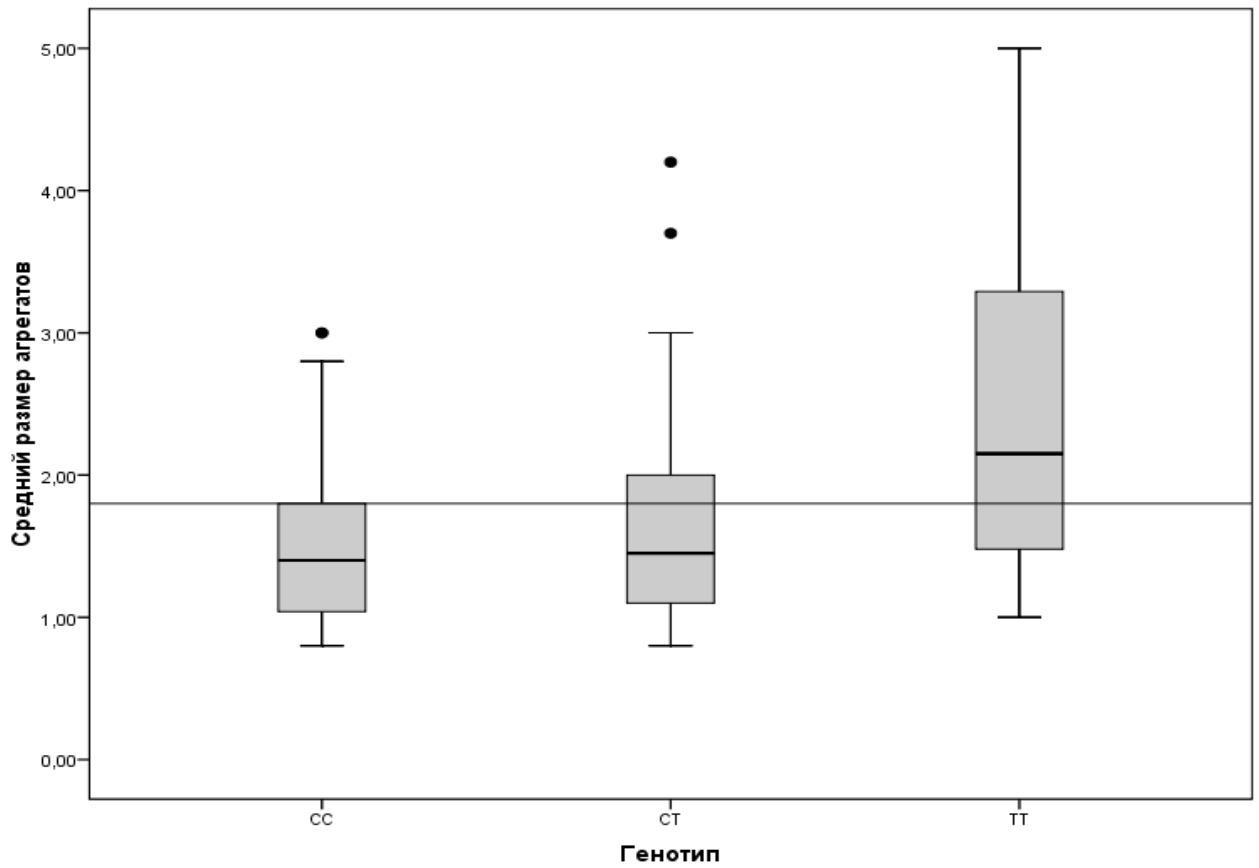


Рисунок 6 – Средний размер агрегатов (спонтанная агрегация тромбоцитов)

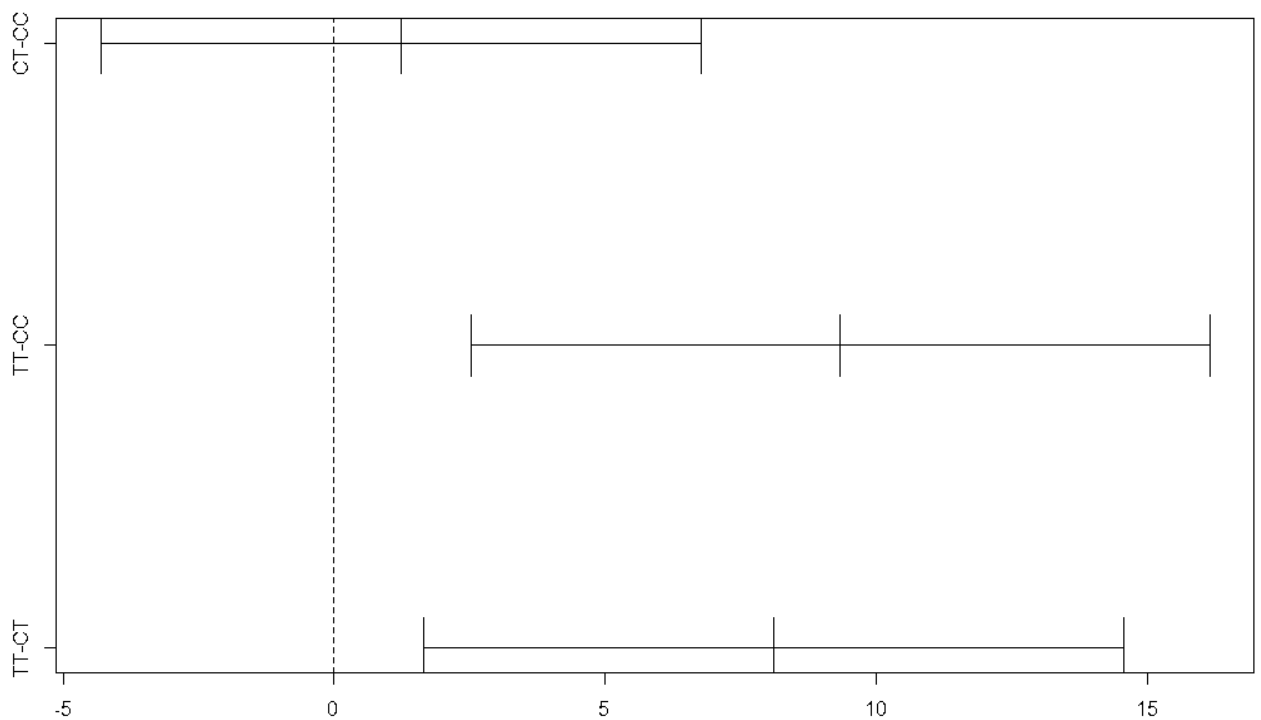


Рисунок 7 – Средний размер агрегатов (спонтанная агрегация тромбоцитов)

Тест Тьюки (рисунок 7) также подтвердил значимые отличия в спонтанной агрегации тромбоцитов для носителей генотипа ТТ по сравнению с СТ и СС. Разница в среднем размере агрегата составила 1,0253 (95% ДИ: 0,4 -1,65) для СС и ТТ, и 0,9 (95% ДИ: 0,30-1,49) для СТ и ТТ.

Резюме

Агрегационная способность тромбоцитов коррелирует с плазменной концентрацией интерлейкина-1 β . Повышенная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ХСН ассоциирована с ТТ аллелью гена ITGA2.

3.4. Функциональная активность тромбоцитов на фоне различной дозы и длительности антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью

В ходе проведения работы пациентам с ишемической этиологией ХСН, которые не регулярно принимали антитромбоцитарную терапию, был назначен антиагрегант «ацетилсалициловая кислота», в зависимости от принимаемой дозы ацетилсалициловой кислоты пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты 1-й группы принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки, пациенты 2-й группы получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг в сутки и пациенты 3-й группы – 125 мг в сутки.

Впоследствии пациентам 2-хкратно проводилось исследование агрегационной способности тромбоцитов (через 2 недели и через 2 месяца постоянной терапии с ацетилсалициловой кислотой).

В таблице 15 представлена динамика агрегации тромбоцитов на фоне терапии. Как видно из представленных данных (таблица 15), у пациентов с ишемической этиологией ХСН на фоне антиагрегантной терапии отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение агрегационной способности тромбоцитов (спонтанной и АДФ-индуцированной), но через 2 недели терапии спонтанная и АДФ-индуцированная на 0,1 мкМ АДФ сохраняются выше нормальных значений, в то время как через 2 месяца приема ацетилсалициловой кислоты все параметры агрегации тромбоцитов в пределах нормы.

Таблица 15 – Агрегация тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой, M±SD

Параметры агрегации, ед.	До терапии (n=79)	2 недели терапии (n=79)	2 мес. терапии (n=77)
Спонтанная агрегация, отн.ед	3,42±1,18	2,26±0,51 p1<0,0001*	1,70±0,40 p1<0,0001* p2<0,0001*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	3,38±0,94	2,70±0,73 p1<0,0001*	2,39±0,55 p1<0,0001* p2=0,005*
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	4,61±1,19	3,08±0,86 p1<0,0001*	2,63±1,19 p1<0,0001* p2<0,0001*
Параметры агрегации, ед.	До терапии (n=79)	2 недели терапии (n=79)	2 мес. терапии (n=77)
5,0 мкМ АДФ, %	49,02±20,17	30,68±11,96 p1<0,0001*	25,54±8,27 p1<0,0001* p2<0,002*

Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)

p1- различие в сравнении с группой «до терапии»,

p2- различие в сравнении с группой «2 недели терапии».

На фоне 2-х недельной монотерапии ацетилсалициловой кислотой только у 18% пациентов достигнуты нормальные значения агрегации тромбоцитов, в то время как 2-х месячная терапия привела к достижению нормальных значений в 62% случаев (рисунок 8).



Рисунок 8 – Агрегация тромбоцитов на фоне 2-х недельной терапии

При проведении сравнения антиагрегантного эффекта в группах пациентов, получающих различные дозировки ацетилсалициловой кислоты, были получены результаты, которые представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 – Параметры агрегации тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой через 2 недели терапии, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	АСК 75 мг (n=35)	АСК 100 мг (n=23)	АСК 125 мг (n=21)
Спонтанная агрегация, отн.ед	2,26±0,55	2,27±0,55	2,27±0,42
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	2,75±0,63	2,62±0,85	2,62±0,62
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	3,06±0,94	3,10±0,80	3,08±0,85
5,0 мкМ АДФ, %	31,61±10,32	26,83±11,93	33,36±13,92

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

Таблица 17 – Параметры агрегации тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой через 2 месяца терапии, M±SD

Параметры агрегации, ед.	75 мг (n=35)	100 мг (n=23)	125 мг (n=21)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,75±0,42	1,66±0,38	1,67±0,37
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	2,35±0,58	2,31±0,56	2,56±0,52
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	2,71±0,91	2,62±0,70	2,58±0,69
5,0 мкМ АДФ, %	25,80±7,16	23,09±8,17	27,81±9,68

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

Как можно видеть из полученных данных (таблица 16 и 17), параметры агрегации тромбоцитов у пациентов на фоне приема антиагреганта ацетилсалициловой кислоты пациентами страдающими ХСН 1-4 ФК были сопоставимы ($p < 0,05$) как через 2 недели терапии, так и через 2 месяца терапии. То есть антиагрегантный эффект по изучаемым параметрам сохранялся у всех пациентов независимо от дозы ацетилсалициловой кислоты.

При оценке параметров агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС с различными функциональными классами ХСН выявлено, что через 2 недели приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов с 4 ФК ХСН способность тромбоцитов к агрегации (спонтанная и индуцированная АДФ) более высокая, чем у пациентов с более низкими функциональными классами ХСН (таблица 18), что свидетельствует не только о значении тяжести патологического процесса в развитии повышенной агрегации тромбоцитов, но и прогнозирует время наступления эффекта антиагреганта.

Таблица 18 – Параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с различным ФК ХСН после 2-х недель монотерапии ацетилсалициловой кислотой, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	1 ФК (n=10)	2 ФК (n=21)	3 ФК (n=29)	4 ФК (n=19)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,67±0,20	2,07±0,21 p1<0,0001*	2,31±0,46 p1<0,0001* p2=0,037*	2,71±0,54 p1<0,0001* p2<0,0001* p3=0,007*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	2,61±0,48	2,49±0,84 p1=0,68	2,72±0,73 p1=0,65 p2=0,31	2,85±0,55 p1=0,26 p2=0,13 p3=0,53
Параметры агрегации, ед.	1 ФК (n=10)	2 ФК (n=21)	3 ФК (n=29)	4 ФК (n=19)
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	3,57±0,81	2,91±1,06 p1=0,09	2,93±0,69 p1=0,02* p2=0,97	3,24±0,84 p1=0,31 p2=0,54 p3=0,13
5,0 мкМ АДФ, %	26,20±19,72	26,59±7,99 p1=0,93	31,26±10,47 p1=0,31 p2=0,09	36,68±10,68 p1=0,07 p2=0,001* p3=0,089

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1- различие по сравнению с 1ФК,

p2- различие по сравнению с 2ФК,

p3- различие по сравнению с 3ФК.

Следует отметить, что у пациентов с 1 ФК ХСН показатели агрегации тромбоцитов (спонтанной и АДФ-индуцированной на 1,0 и 5,0 мкМ АДФ), на фоне 2-х недель терапии ацетилсалициловой кислотой не превышали нормальных

значений, АДФ-индуцированная на 0,1 мкМ АДФ сохранялась выше нормальных значений. В то время как у пациентов с 2-4 ФК ХСН спонтанная агрегация тромбоцитов и АДФ-индуцированная агрегация на 0,1 мкМ АДФ оставались выше нормы, а АДФ-индуцированной на 1,0 и 5,0 мкМ АДФ в пределах нормальных параметров.

После 2 месяцев терапии у пациентов с ИБС с 4 ФК ХСН параметры агрегации тромбоцитов (спонтанной и индуцированной) оказались выше, чем у пациентов с 1-3 ФК ХСН. Причем спонтанная агрегация тромбоцитов статистически значимо выше ($p < 0,05$), в сравнении с пациентами более низких функциональных классов ХСН (таблица 19), а также АДФ-индуцированная 5мкМ статистически значимо выше, чем у пациентов с 1 и 2 ФК ХСН. Следует также отметить, что у пациентов с 1-3 ФК ХСН после 2 месяцев терапии средние значения спонтанной агрегация и индуцированной АДФ в пределах нормы, в то время как у пациентов с 4 ФК ХСН спонтанная и АДФ-индуцированная на 0,1мкМ агрегация тромбоцитов оставалось повышенной (таблица 19).

У пациентов с 1 ФК ХСН через 2 недели терапии у 50% пациентов (5) сохранялись повышенные параметры агрегации тромбоцитов, у пациентов со 2 ФК – у 86% (18 пациентов), с 3 ФК – 87% (26 пациентов) и при 4 ФК ХСН у всех пациентов агрегация тромбоцитов оставалась повышенной (100%). После 2 месяцев терапии у пациентов с 1 ФК ХСН только в 30% случаев сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов, при 2 ФК – у 38% (8) пациентов сохранялись повышенными параметры агрегации тромбоцитов, также в 38% случаев (11 пациентов) агрегация тромбоцитов превышала нормы при 3 ФК. При 4 ФК после 2 месяцев терапии у 53% (10) пациентов агрегация тромбоцитов сохранялась повышенной. Сохранение повышенной агрегации тромбоцитов после 2-х месячной регулярной терапии может свидетельствовать об «аспиринорезистентности», причину которой следует изучить.

Таблица 19 – Параметры агрегации тромбоцитов у пациентов с различным ФК ХСН после 2 месяцев терапии ацетилсалициловой кислотой, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	1 ФК (n=10)	2 ФК (n=21)	3 ФК (n=29)	4 ФК (n=19)
Спонтанная агрегация, отн.ед	1,33±0,19	1,65±0,33 p1=0,009*	1,67±0,35 p1=0,004* p2=0,72	1,96±0,43 p1=0,0001* p2=0,014* p3=0,019*
0,1 мкМ АДФ, отн.ед	2,30±0,48	2,32±0,59 p1=0,92	2,38±0,59 p1=0,70 p2=0,71	2,54±0,53 p1=0,25 p2=0,23 p3=0,36
1,0 мкМ АДФ, отн.ед	2,93±0,77	2,56±0,95 p1=0,29	2,52±0,55 p1=0,07 p2=0,84	2,79±0,92 p1=0,68 p2=0,45 p3=0,21
5,0 мкМ АДФ, %	20,60±9,51	23,57±6,32 p1=0,31	26,17±7,18 p1=0,06 p2=0,19	29,34±9,61 p1=0,027* p2=0,029* p3=0,19

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1- различие по сравнению с 1ФК,

p2- различие по сравнению с 2ФК,

p3- различие по сравнению с 3ФК.

Таблица 20 – Агрегация тромбоцитов на фоне 2 недель терапии у пациентов с ХСН на фоне ИБС с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ,

M±SD

Параметры, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
СН-сФВ ФВ≥50% (n=55)	2,11±0,42	2,68±0,73	3,05±0,85	28,29±12,01
СН-срФВ ФВ 40-49% (n=13)	2,44±0,43 p1=0,01* U=192 Z=-2,57	2,85±0,66 p1=0,32	2,77±0,75 p1=0,22	36,45±8,14 p1=0,012* U=196,2 Z=-2.5
СН-нФВ ФВ<40% (n=11)	2,77±0.64 p2=0,0005* U=99 Z=-3,49 p3=0,21	2,45±0,84 p2=0,35 p3=0,12	3,62±0,84 p2=0,053 p3=0,03* U=33,5 Z=-2,17	35,84±12,09 p2=0,053 p3=0,83

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1 – различие между группами СН-сФВ и СН-срФВ;

p2 – различие между группами СН-сФВ и СН-нФВ;

p3 – различие между группами СН-срФВ и СН-нФВ.

При сравнении агрегации тромбоцитов у пациентов с сохраненной и сниженной функцией левого желудочка было обнаружено, что у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ (СН-нФВ) на фоне приема антиагреганта ацетилсалициловой кислоты агрегация тромбоцитов статистически значимо выше - спонтанная по сравнению с СН-сФВ и АДФ-индуцированная 1 мкМ по сравнению с СН-срФВ, как после 2 недель терапии, так и на фоне длительной терапии – 2 месяца (таблицы 20 и 21 соответственно).

Таблица 21 – Агрегация тромбоцитов на фоне 2 месяцев терапии у пациентов с ХСН на фоне ИБС с сохраненной и сниженной систолической функцией ЛЖ,

M±SD

Параметры, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
СН-сФВ ФВ≥50% (n=55)	1,63±0,35	2,34±0,57	2,63±0,75	23,84±7,71
СН-срФВ ФВ 40-49% (n=13)	1,78±0,30 p1=0,10	2,38±0,60 p1=0,70	2,37±0,98 p1=0,13	28,92±6,28 p1=0,043* U=227 Z=-2,03
СН-нФВ ФВ<40% (n=11)	2,77±0,64 p2=0,13 p3=0,77	2,45±0,84 p2=0,55 p3=0,51	3,62±0,84 p2=0,025* U=172 Z=-2,23 p3=0,008* U=25,5 Z=-2,63	35,84±12,09 p2=0,09 p3=0,85

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

p1 – различие между группами СН-сФВ и СН-срФВ;

p2 – различие между группами СН-сФВ и СН-нФВ;

p3 – различие между группами СН-срФВ и СН-нФВ.

Таким образом, у пациентов с увеличением тяжести ХСН отмечается снижение эффективности антиагрегантной терапии.

Сравнивая агрегационную способность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ХСН с нарушением липидного обмена и с нормальным липидным обменом, через 2 недели терапии, не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Через 2 месяца антиагрегантной терапии, также агрегация тромбоцитов у

пациентов с ХСН с нарушенным липидным обменом была сопоставима ($p>0,05$) с пациентами, у которых обмен липидов был в норме (таблица 22). Причем, и в той, и в другой группе средние значения агрегации тромбоцитов были в пределах нормы.

Сравнивая спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов на фоне терапии у пациентов с ХСН курящих и не курящих, было выявлено, что на фоне терапии у курильщиков отмечаются более высокая агрегационная способность тромбоцитов. Так на фоне 2 недель терапии у курильщиков отмечалась статистически значимо ($p=0,0047$) более высокая спонтанная агрегация тромбоцитов ($2,45\pm 0,57$ отн.ед.), чем у некурящих пациентов с ХСН ($2,13\pm 0,42$ отн.ед.).

Таблица 22 – Параметры агрегации тромбоцитов на фоне 2 месяца терапии у пациентов с различным липидным статусом, $M\pm SD$

Параметры агрегации, ед.	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	1,0 мкМ АДФ, отн.ед	5,0 мкМ АДФ, %
Нет нарушений липидного обмена, (n=14)	$1,55\pm 0,29$	$2,36\pm 0,57$	$2,80\pm 0,84$	$23,23\pm 8,58$
Нарушение липидного обмена, (n=65)	$1,73\pm 0,40$ $p=0,14$	$2,40\pm 0,56$ $p=0,82$	$2,62\pm 0,78$ $p=0,29$	$26,00\pm 6,23$ $p=0,27$

Примечание: * - различие статистически значимо ($p<0,05$)

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у курильщиков и не курящих была сопоставима и не имела статистических различий ($p>0,05$). Аналогичная направленность изменений наблюдается и через 2 месяца терапии антиагрегантом, у курильщиков спонтанная агрегация тромбоцитов и АДФ-индуцированная на 0,1 мкМ оказалась статистически значимо выше, чем у не курящих. Причем по этим показателям средние значения у курильщиков превышали нормальные значения агрегации (рисунок 9).

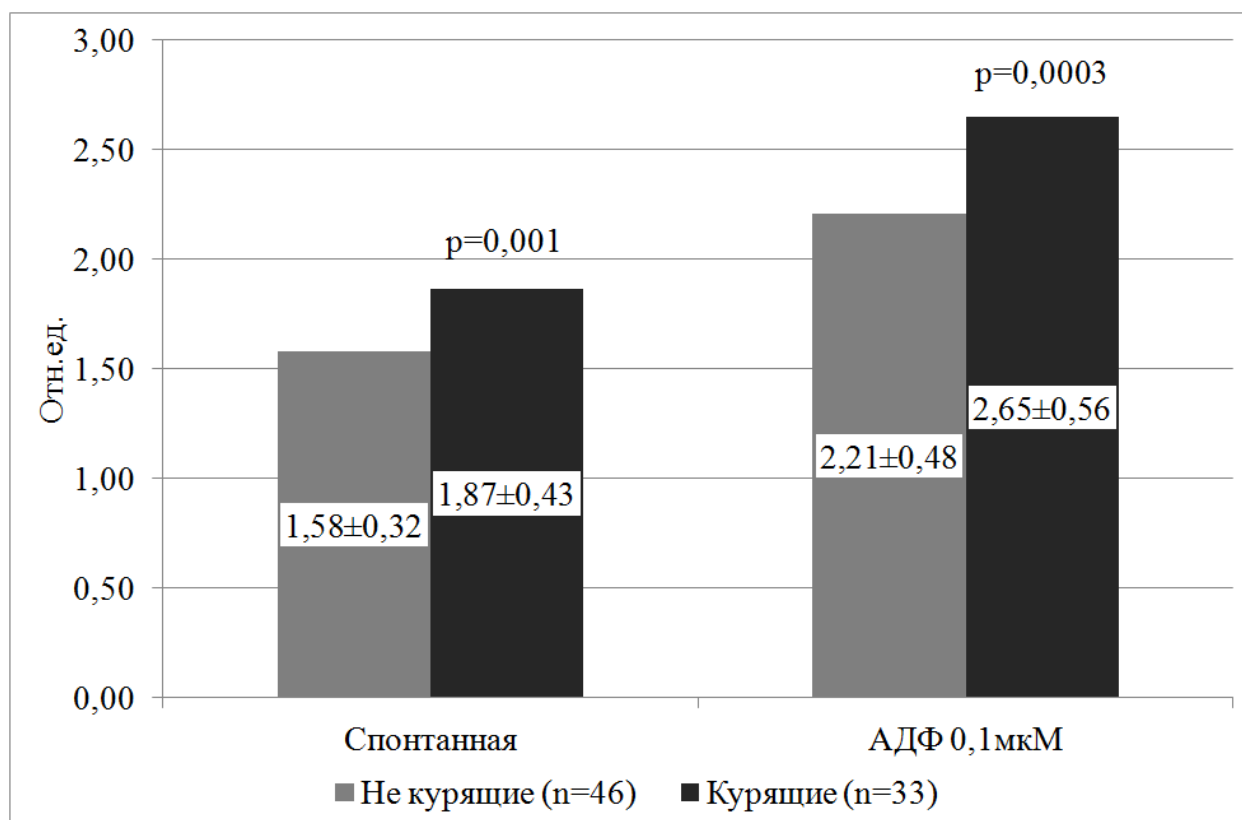


Рисунок 9 – Агрегация тромбоцитов через 2 месяца терапии у курящих и не курящих пациентов с ХСН

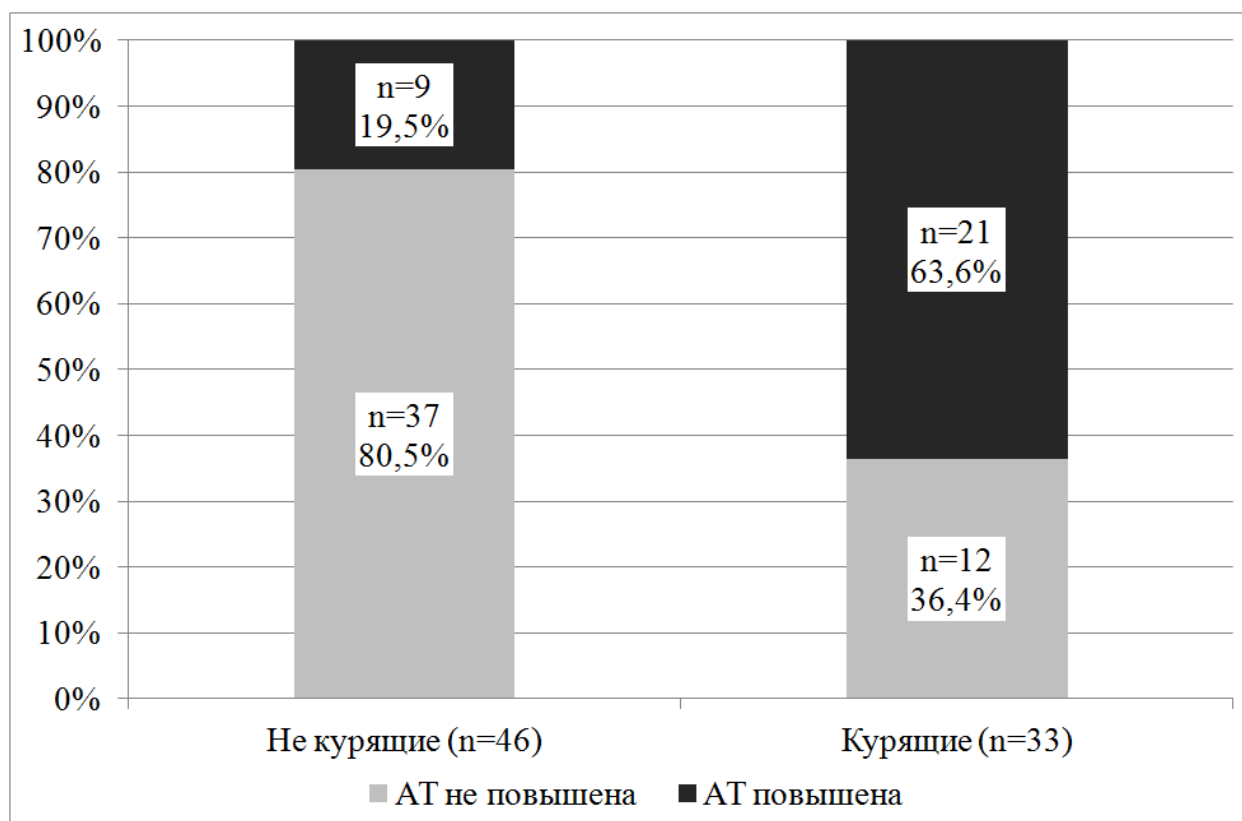


Рисунок 10 – Достижение нормальных значений агрегации тромбоцитов через 2 месяца терапии у пациентов с ХСН в зависимости от курения

Соотношение на доли пациентов с отсутствием эффекта от антиагрегантной терапии также не в пользу курильщиков. Так у курящих пациентов с ХСН отмечалось, что в 63,6% случаев хотя бы один из параметров агрегации тромбоцитов (спонтанная и АДФ индуцированная в 3-х концентрациях АДФ) превышал нормальное значение (рисунок 10). Причем различие по сравнению с терапией через 2 месяца имела статистическую значимость ($\chi^2=14,03$, $p=0,0002$).

Таким образом, из полученных в ходе исследования данных можно сделать вывод, что у курильщиков с ХСН ишемической этиологии на фоне проводимой терапии антиагрегантный эффект значимо ниже, чем у некурящих пациентов.

Известно, что при ожирении развивающаяся инсулинорезистентность активизирует липогенез, повышая уровень холестерина, триглицеридов, а повышенные уровни триглицеридов плазмы и инсулина с наличием ожирения могут быть единственными метаболическими нарушениями. Наличие ожирения часто предшествует развитию метаболических изменений, и эти нарушения способствуют нарушению функции тромбоцитов с развитием тромбозов (Мингазетдинова Л.Н. и др., 2004).

При исследовании агрегации тромбоцитов у пациентов с ХСН на фоне проводимой терапии в зависимости от наличия ожирения было выявлено, что у пациентов с ожирением и через 2 недели терапии, и через 2 месяца спонтанная агрегация тромбоцитов сопоставима со спонтанной агрегацией у пациентов без ожирения. Причем средние значения сохранялись повышенными на 2-й неделе терапии и были в пределах нормы через 2 месяца в обеих группах пациентов (с ожирением и без). Сходная картина отмечается и по АДФ-индуцированной агрегации с 1,0 и 5,0 мкМ АДФ. Только АДФ-индуцированная агрегация с 0,1 мкМ АДФ у пациентов с ожирением статистически значимо выше ($p<0,05$), по сравнению с пациентами без ожирения, причем как через 2 недели, так и через 2 месяца терапии (таблица 23).

Однако у пациентов с ожирением отмечается статистически значимое различие в достижении адекватного антиагрегантного эффекта. Так у пациентов с ожирением в более половине случаев через 2 месяца терапии не были достигнуты

нормальные параметры агрегации тромбоцитов - $\chi^2=5,95$, $p=0,0147$ (рисунок 11).

Таблица 23 – Параметры агрегации тромбоцитов при ожирении на фоне терапии у пациентов с ишемической ХСН, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	2 недели терапии		2 месяца терапии	
	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед	Спонтанная, отн.ед	0,1 мкМ АДФ, отн.ед
ИМТ < 30 кг/м ² (n=49)	2,18±0,50	2,54±0,62	1,65±0,38	2,27±0,53
ИМТ > 30 кг/м ² (n=30)	2,40±0,50 p=0,059	2,91±0,76 p=0,019*	1,79±0,40 p=0,126	2,59±0,56 p=0,011*

Примечание: * - различие статистически значимо ($p < 0,05$)

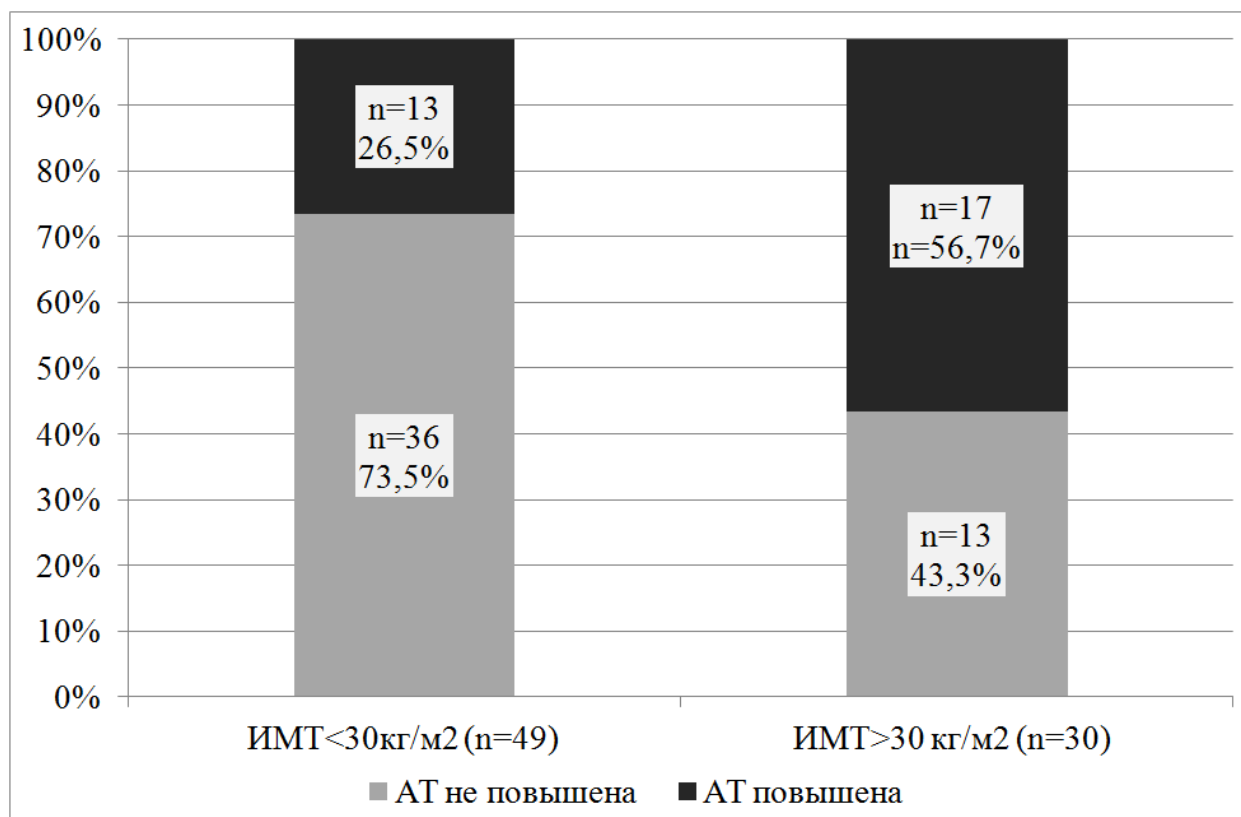


Рисунок 11 – Достижение нормальных значений агрегации тромбоцитов через 2 месяца терапии у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ожирения

Таким образом, проведенный анализ показывает, что у пациентов с ишемической этиологией ХСН, страдающих ожирением, отмечается более низкая эффективность антиагрегантной терапии.

Известно, что одним из немодифицируемых факторов риска является возраст, для мужчин старше 45 лет и для женщин старше 55 лет (Оганов Р.Г. и др., 2004). Но учитывая, что в настоящем исследовании подавляющее большинство пациентов попадали в возрастную категорию риска (возраст пациентов от 41 года до 63 лет), проводился корреляционный анализ связи возраста с агрегационной активностью тромбоцитов. В ходе анализа не было выявлено зависимости агрегации тромбоцитов на фоне терапии (через 2 недели и 2 месяца терапии) в зависимости от возраста пациентов ($p > 0,05$).

Учитывая, что в исследование вошли пациенты с хронической ишемической болезнью сердца, как с сочетанной артериальной гипертонией, так и без артериальной гипертонии, было проведено сравнение агрегации тромбоцитов на фоне проводимой терапии. Достоверных различий в показателях спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, в ходе анализа, выявлено не было ($p > 0,05$). Через 2 месяца терапии у 41% пациентов без АГ сохранялись параметры агрегации тромбоцитов выше нормальных значений, у пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией в 34% случаев также не было достигнуто нормальных значений в агрегации тромбоцитов по всем показателям. Статистически значимых различий в вероятности эффективности терапии у пациентов с ишемической этиологией ХСН с сочетанной АГ и без сочетания с АГ выявлено не было - $\chi^2 = 2,07$, $p = 0,102$.

Для суммарного влияния факторов сердечно-сосудистого риска таких, как: пол-возраст, курение, артериальная гипертония, нарушение липидного обмена, ожирение, пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с 1-2 факторами риска (23 пациента), вторую группу составили пациенты с 3-5 факторами риска (56 пациентов). При сравнении агрегации тромбоцитов в этих группах пациентов значимых различий ни через 2 недели, ни через 2-3 месяца терапии выявлено не было ($p > 0,05$).

При проведении анализа исходных концентраций NT-proBNP и IL-1 β у пациентов с ХСН в зависимости от изменений агрегационной способности тромбоцитов было выявлено, что концентрации NT-proBNP и IL-1 β в плазме крови которое было у пациентов до назначения антиагрегантной терапии у тех лиц, у которых сохранялся повышенным хотя бы один из параметров агрегации, были сопоставимы с концентрациями NT-proBNP и IL-1 β у лиц с не повышенной агрегацией тромбоцитов (таблица 24).

Таблица 24 – Исходные концентрации у пациентов с различными вариантами исхода через 2 месяца антиагрегантной терапии, M \pm SD

	Агрегация тромбоцитов \leq нормы, (n=39)	Повышена агрегация тромбоцитов, (n=39)
NT-proBNP, пг/мл	42,86 \pm 7,06	44,06 \pm 6,61
IL-1 β , пг/мл	226,19 \pm 79,67	247,53 \pm 80,04

Примечание: Различие значимо при $p < 0,05$

Оценивая параметры агрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов в зависимости от мутации в гене ITGA2 было выявлено что, через 2 недели параметры спонтанная агрегация и 1мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с TT генотипом ITGA2, статистически значимо выше, чем у CC гомозигот и гетерозигот (таблица 25). Активность тромбоцитов спонтанная и АДФ-индуцированная через 2 месяца терапии ацетилсалициловой кислотой хоть и была несколько выше у TT гомозигот, но по U-тесту Mann-Whitney различие было статистически не значимо.

При анализе антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой в течение 2 месяцев выявлено, что у всех пациентов гомозиготных по 1 аллели ITGA2 (без мутации) параметры агрегации тромбоцитов в норме (рисунок 10). У 3-х из 8-и гетерозиготных пациентов, на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой, агрегация тромбоцитов сохранялась повышенной, сходная картина

(рисунок 12) и у гомозиготных пациентов по 2-й аллели ITGA2 (гомозигот с мутацией).

Таблица 25 – Параметры агрегации тромбоцитов на фоне 2 недель терапии у пациентов с ИБС с ХСН в зависимости от генотипа ITGA2 (Mann-Whitney U Test),

M±SD

Генотип ITGA2	Спонтанная, отн.ед	1 мкМ АДФ, отн.ед
СС (n=6)	1,76±0,48	3,50±0,66
СТ (n=16)	1,98±0,13	2,51±0,41
ТТ (n=14)	2,72±0,59 p1=0,03, U=1,0, Z=-2,16* p2=0,001, U=0,5, Z=-3,18*	3,43±0,71 p2=0,006, U=4,5, Z=-2,71*

Примечание: * - различие статистически значимо (p<0,05)

p1 – различие в сравнении с группой СС;

p2 – различие в сравнении с группой СТ.

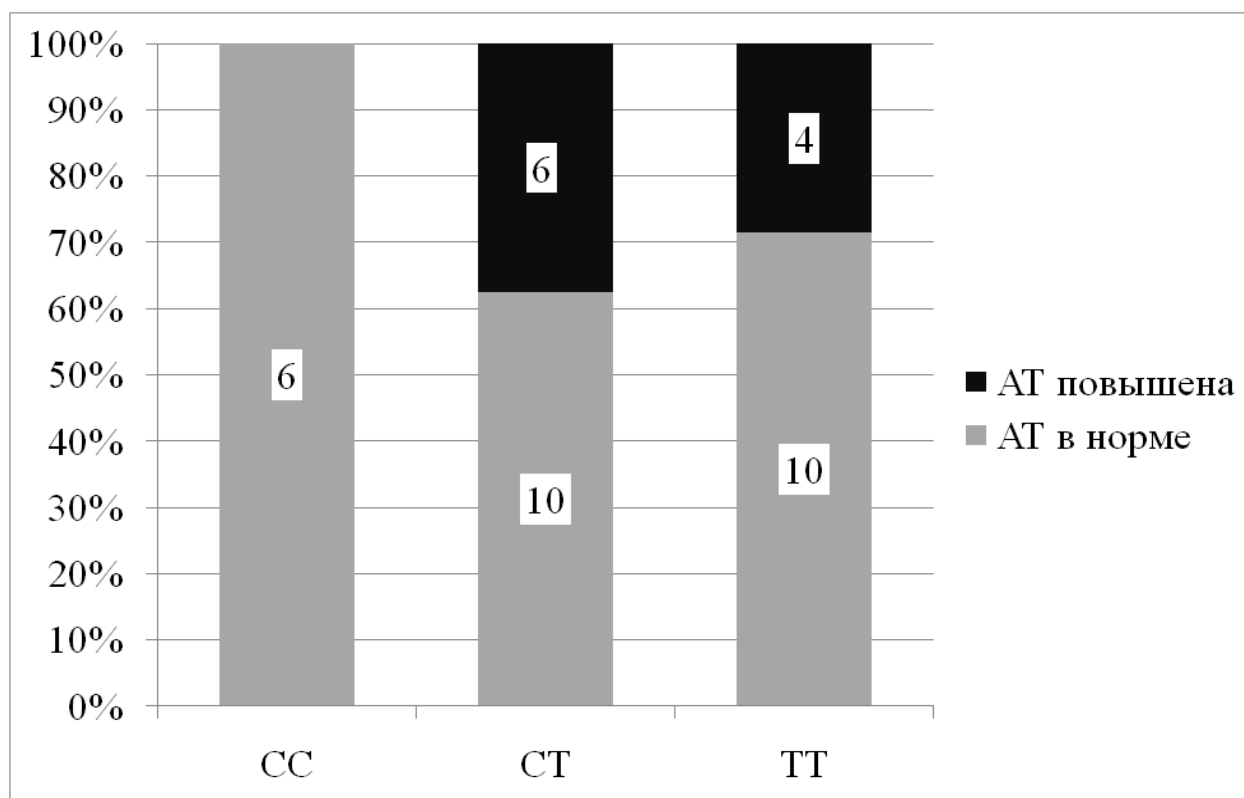


Рисунок 12 – Достижение нормальных значений агрегации тромбоцитов через 2-3 месяца терапии у пациентов с ХСН в зависимости от генотипа ITGA2

Стоит отметить, что по критерию χ^2 с поправкой Yates, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Резюме

У пациентов с ХСН антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой приводит к снижению агрегационной активности тромбоцитов, как спонтанной, так и индуцированной. Причем эффективность антиагрегантной терапии возрастает с течением времени. При этом выраженность антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислотой, в данном исследовании была практически сопоставима у пациентов с ХСН принимавших различные дозировки АСК (75-100-125 мг). Однако, у пациентов с более высоким ФК ХСН, эффективность антиагрегантной терапии менее выражена ($p < 0,05$), чем у пациентов с 1-2ФК ХСН. Кроме этого, при ХСН со сниженной систолической функцией ЛЖ показатели агрегации тромбоцитов на фоне постоянной терапии ацетилсалициловой кислотой значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В данном исследовании было выявлено, что пациенты с ХСН с нарушением липидного обмена и пациенты без нарушенного липидного обмена, имели сходные параметры агрегационной активности тромбоцитов на фоне постоянной терапии антиагрегантом.

Однако курение оказывало существенный вклад в эффективность антиагрегантной терапии. Так у курильщиков показатели агрегации тромбоцитов на фоне терапии выше ($p < 0,05$), чем у некурящих пациентов с ХСН. Так же у курильщиков на фоне терапии антиагрегантами выше процент среди пациентов, у которых на фоне терапии, сохранялся повышенным хотя бы один из показателей агрегации тромбоцитов (т.н. аспиринорезистентность).

Ожирение также вносило свой вклад в снижение эффективности антиагрегантной терапии. У пациентов с ожирением при ХСН выше индуцированная агрегация тромбоцитов и высокий процент аспиринорезистентности в сравнении с пациентами, не страдающих ожирением.

Пациенты с ХСН, имеющие генотип ТТ ITGA2, через 2 недели терапии имели более высокие показатели «спонтанная агрегация» и «1мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов» в сравнении с пациентами с СС генотипом.

3.5. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на эффективность двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью

Пациентам, перенесшим острый коронарный синдром и имеющим признаки ХСН, которые проходили стационарное лечение в кардиологических отделениях города, после выписки из лечебного учреждения было рекомендовано продолжить прием двойной антиагрегантной терапии – ацетилсалициловая кислота+клопидогрел. Через 2 месяца после постоянной двойной антиагрегантной терапии, было проведено исследование агрегации тромбоцитов (спонтанной и АДФ-индуцированной).

Было проведено сравнение агрегации тромбоцитов на фоне 2 месяцев постоянной однокомпонентной антиагрегантной терапии с ацетилсалициловой кислотой и двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота+клопидогрел). В таблице 26 представлено сравнение однокомпонентной и двойной антиагрегантной терапии. Как и следовало ожидать, сочетанный прием АСК и клопидогреля более эффективен по сравнению с однокомпонентной терапией ацетилсалициловой кислотой. В частности, из представленных данных можно видеть, что спонтанная агрегация и 0,1мкМ АДФ-индуцированная на статистически значимо ($p < 0,05$) ниже на фоне двойной терапии. При сравнении параметров агрегации тромбоцитов на фоне различных видов терапии выявлено, что лишь у 10,3% пациентов на фоне двойной антиагрегантной терапии, сохранялся повышенным хотя бы один из показателей агрегации тромбоцитов, в то время как на однокомпонентной терапии таких пациентов было в 3 раза выше (38%). При этом различие имело статистическую значимость - $\chi^2=9,78$, $p=0,0018$.

При оценке эффективности двойной антиагрегантной терапии в

зависимости от ФК ХСН пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили пациенты с 1 и 2 ФК ХСН (19 пациентов), вторую – пациенты с 3-4 ФК ХСН (20 пациентов).

Таблица 26 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с ХСН, на фоне 2 х месячной антиагрегантной терапии, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	АСК (n=79)	АСК+ Клопидогрел (n=39)	P
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,70±0,40	1,42±0,28	<0,001
0,1 мкМ АДФ, отн. ед.	2,39±0,56	1,97±0,34	<0,001
1,0 мкМ АДФ, отн. ед.	2,63±1,19	2,78±0,76	0,41
5,0 мкМ АДФ, %	25,54±8,27	23,64±5,64	0,20

Примечание: Различие значимо при $p < 0,05$

В результате анализа было выявлено, что у пациентов с более высоким ФК ХСН (3-4) спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация с 5,0мкМ статистически значимо выше, чем у пациентов с 1-2 ФК ХСН (таблица 27). При этом отмечается, что в обеих группах средние значения агрегации тромбоцитов не превышали нормальных параметров.

Таблица 27 – Агрегация тромбоцитов у пациентов с различными ФК ХСН, на фоне 2 х месячной двойной антиагрегантной терапии, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	1-2 ФК (n=19)	3-4 ФК (n=20)	P
Спонтанная агрегация, отн. ед.	1,31±0,22	1,53±0,29	0,011*
0,1 мкМ АДФ, отн. ед.	1,92±0,32	2,02±0,36	0,42
1,0 мкМ АДФ, отн. ед.	2,91±0,85	2,65±0,67	0,30
5,0 мкМ АДФ, %	21,79±5,73	25,40±5,07	0,044*

Примечание: * - Различие значимо при $p < 0,05$

При сравнении параметров агрегации тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии в зависимости от наличия нарушений липидного обмена, в настоящем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в агрегации тромбоцитов у пациентов с нормальным липидным обменом по сравнению с пациентами с нарушенным обменом липидов ($p > 0,05$). Однако у 4 пациентов (13,3%) с нарушенным липидным обменом хотя бы один из 4-х параметров агрегации тромбоцитов превышал нормальные значения, в то время как у пациентов с не нарушенным обменом липидов такого не отмечалось, но по критерию χ^2 (корректированному) данное различие было статистически не значимо - $\chi^2 = 0,28$, $p = 0,596$.

Аналогичная ситуация с агрегацией тромбоцитов на фоне двойной терапии (АСК+клопидогрел) у пациентов с ХСН в зависимости от наличия курения. В ходе анализа не было выявлено статистически значимых различий по антиагрегантному эффекту ($p > 0,05$) на фоне двойной терапии у курящих, в сравнении с некурящими пациентами. У 3-х курильщиков (30%) на фоне терапии сохранялись параметры агрегации, превышающие нормальные значения (один или более), в то время как у некурящих только у одного пациента (3,4%) на фоне двойной терапии сохранялась незначительно повышена спонтанная агрегация тромбоцитов - однако (ввиду малого количества пациентов по корректированному χ^2), данное различие не имело статистической значимости $\chi^2 = 3,18$, $p = 0,075$.

Сравнение агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с ХСН с сопутствующим ожирением на фоне 2 месяцев двойной антиагрегантной терапии, что у пациентов с ожирением спонтанная агрегация тромбоцитов статистически значимо выше ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами без ожирения (рисунок 13). В то же время, АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов была сопоставима и не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). На фоне терапии у 3-х пациентов с ожирением (30%) сохранялись параметры агрегации (один или более) выше нормальных значений, в то время как у пациентов, не страдающих ожирением, только у одного пациента (3,4%) на фоне двойной терапии сохранялась незначительно повышена спонтанная агрегация тромбоцитов -

однако по скорректированному χ^2 данное различие не имело статистической значимости $\chi^2=3,18$, $p=0,075$.

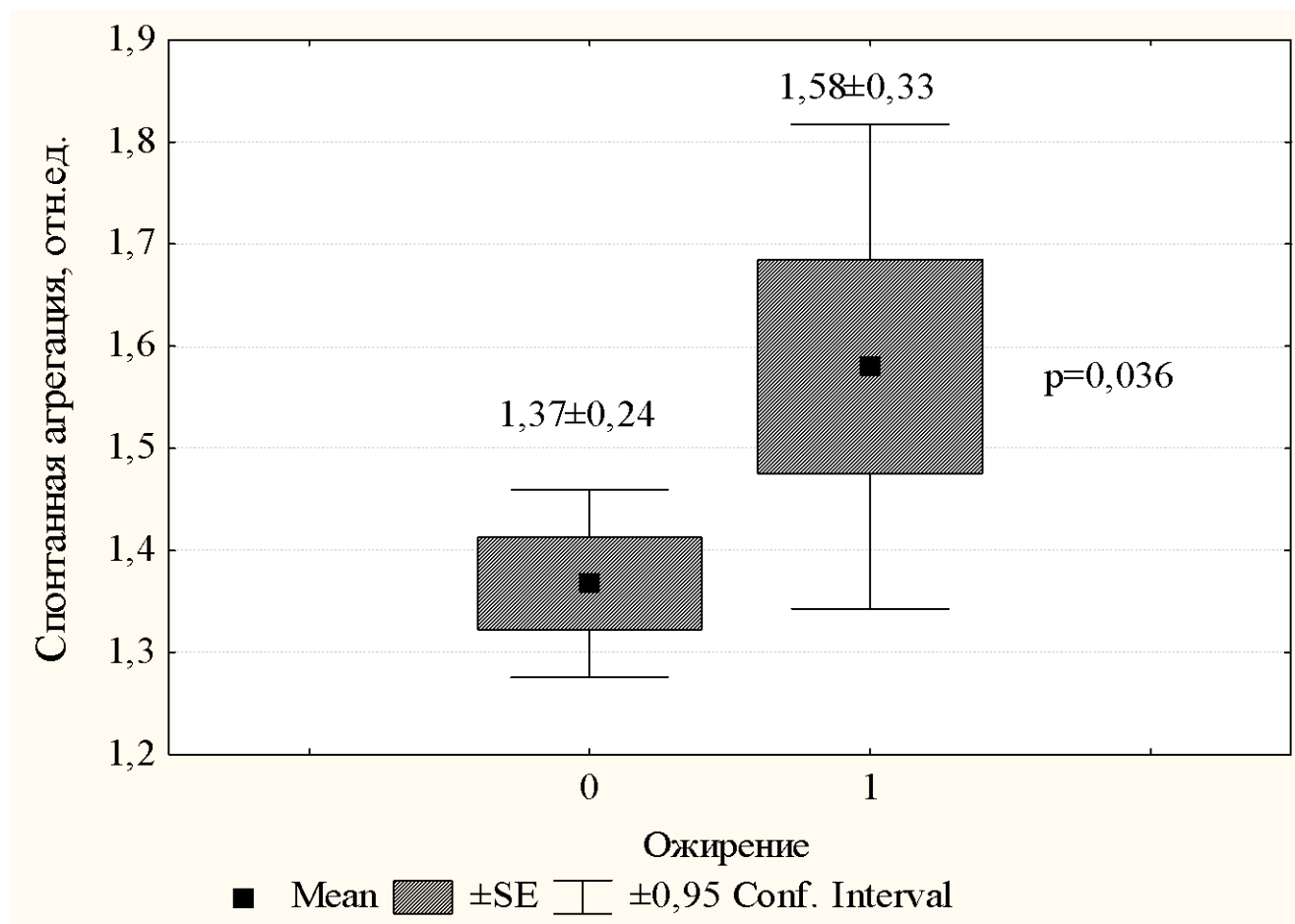


Рисунок 13 – Спонтанная агрегация тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ХСН и ожирением (*Примечание:* 0 – пациенты без ожирения, 1 – пациенты с ожирением)

Резюме

Различия антиагрегатного эффекта двухмесячной моно- и двойной терапии характеризуется более выраженным снижением тромбогенного потенциала крови в виде снижения спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у пациентов, получающих «ацетилсалициловую кислоту» и «клопидогрел».

Частота встречаемости повышенных показателей агрегации тромбоцитов у пациентов на фоне монотерапии АСК в 3 раза выше, чем у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию. Сопутствующее ожирение у

пациентов с ХСН на фоне двойной антиагрегантной терапии сопровождается повышенной спонтанной агрегацией тромбоцитов, в отличие от пациентов с нормальной массой тела.

3.6. Сердечно-сосудистые катастрофы, связь с агрегацией тромбоцитов и полиморфизмом гена ITGA2

В данном разделе рассмотрим частоту сердечно-сосудистых катастроф в основной группе пациентов в течение 2-х лет, а также сравнение параметров агрегации тромбоцитов, полиморфизма гена ITGA2.

На протяжении 2-х лет наблюдения в основной группе пациентов (79 пациентов с ИБС) было зафиксировано 8 случаев сердечно-сосудистых катастроф. За 2 года в наблюдаемой группе у 5 пациентов – ишемический инсульт и у 3 пациентов инфаркт миокарда.

В ходе исследования проведено сравнение параметров агрегации тромбоцитов до начала антиагрегантной терапии и после 2-х месяцев постоянной антиагрегантной терапии в группах в зависимости от развития, в последующие 2 года, сердечно-сосудистой катастрофы (таблица 28-29).

Таблица 28 – Агрегация тромбоцитов до антиагрегантной терапии у пациентов в зависимости от развития сердечно-сосудистой катастрофы, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	Сердечно-сосудистая катастрофа в течение 2-х лет		P
	Да (n=9)	Нет (n=70)	
Спонтанная агрегация, отн. ед.	4,47±1,48	3,89±1,08	0,004*
0,1 мкМ АДФ, отн. ед.	3,84±1,11	3,32±0,91	0,11
1,0 мкМ АДФ, отн. ед.	4,54±0,69	4,62±1,24	0,85
5,0 мкМ АДФ, %	61,79±18,49	47,38±19,9	0,043*

Примечание: * - Различие значимо при $p < 0,05$

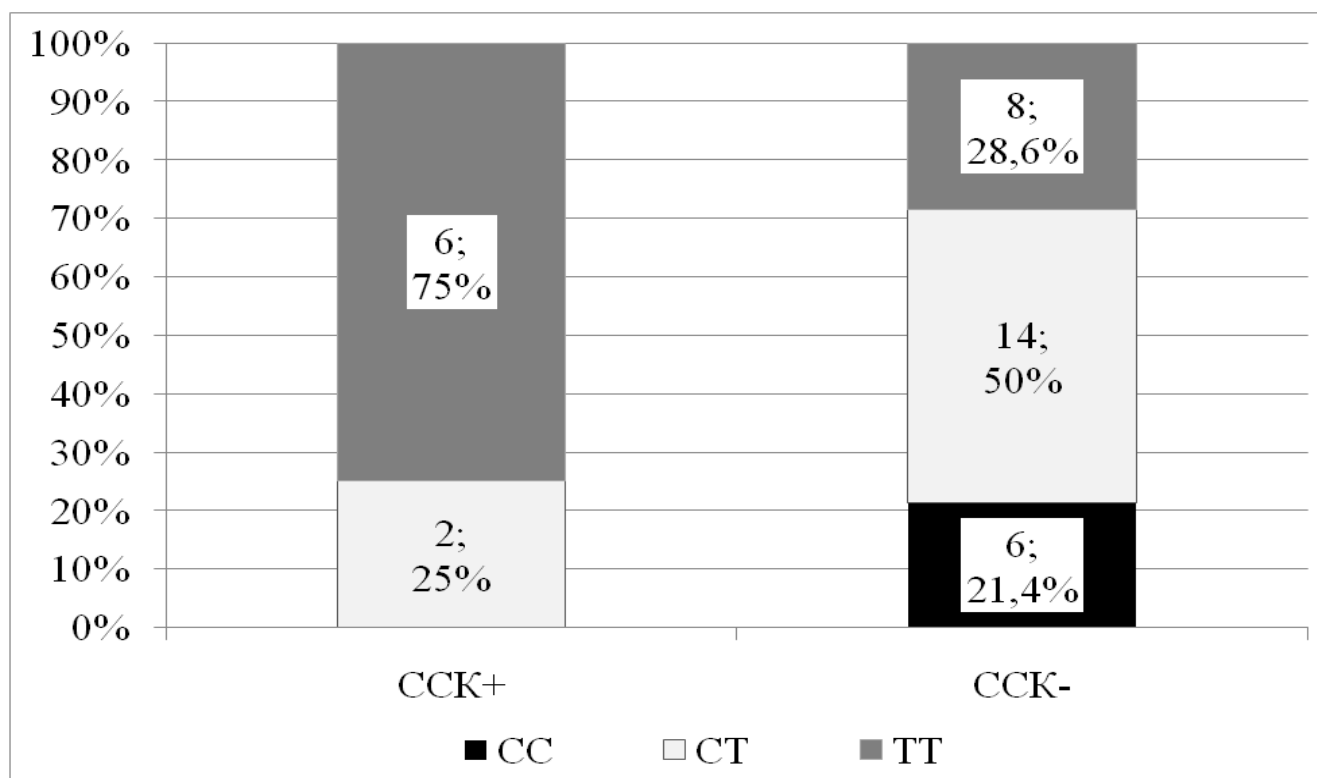
Таблица 29 – Агрегация тромбоцитов на 2 месяце антиагрегантной терапии у пациентов в зависимости от развития сердечно-сосудистой катастрофы, $M \pm SD$

Параметры агрегации, ед.	Сердечно-сосудистая катастрофа в течение 2-х лет		P
	Да (n=9)	Нет (n=70)	
Спонтанная агрегация, отн. ед.	2,03±0,33	1,66±0,38	0,007*
0,1 мкМ АДФ, отн. ед.	2,80±0,48	2,34±0,55	0,02*
1,0 мкМ АДФ, отн. ед.	2,65±0,69	2,63±0,80	0,95
5,0 мкМ АДФ, %	31,56±10,65	24,77±7,67	0,019*

Примечание: * - Различие значимо при $p < 0,05$

Как можно видеть из данных, представленных в таблицах 28 и 29, у пациентов, у которых в последующем произошла сердечно-сосудистая катастрофа, как до приема ацетилсалициловой кислоты, так и на фоне 2-х месяцев постоянной терапии АСК, была статистически значимо более высокая спонтанная агрегация тромбоцитов, а также 5 мкМ АДФ-индуцированная. Кроме этого следует отметить, что в группе пациентов, у которых в последующем произошла сердечно-сосудистая катастрофа был при первичном обследовании статистически значимо более высокий уровень интерлейкина-1 β , по сравнению с группой пациентов, у которых сердечно-сосудистых событий в течение 2-х лет не зафиксировано ($47,53 \pm 5,65$ и $42,77 \pm 6,87$ пг/мл соответственно).

При сравнении генотипов ITGA2 у лиц, у которых в течение 2-х лет произошла сердечно-сосудистая катастрофа, было выявлено что подавляющее большинство имело генотип ТТ, у 75% пациентов (рисунок 14). Причем встречаемость генотипа ТТ ITGA2 у пациентов с сердечно-сосудистым событием статистически значимо выше, чем у пациентов без осложнений - по критерию χ^2 с поправкой Yates ($\chi^2 = 3,86$, $p = 0,045$).



Примечание: ССК+ – пациенты с сердечно-сосудистой катастрофой, ССК – пациенты без сердечно-сосудистой катастрофы в 2-х летний период

Рисунок 14 – Частота встречаемости аллелей гена ITGA2 у пациентов в зависимости от развития сердечно-сосудистой катастрофы в 2-х летний период

Резюме

Повышенная спонтанная, 5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов и генотип ТТ ITGA2 у пациентов с кардиологической коморбидностью (ИБС, АГ, ПИКС, ХСН) ассоциированы с риском развития сосудистой катастрофы.

Клинический пример 1

Пациент Е.В.Д., мужчина, возраст 56 лет.

Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 3 ф.кл. Постинфарктный кардиосклероз. Гиперхолестеринемия. Дислипидемия, тип II б Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии, риск 4. Кризовое течение Хроническая сердечная недостаточность 2А, 3 ФК. Хронический простатит. ЯБ ДПК, ремиссия. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Анамнез: Страдает ИБС, ГБ длительно – 7 лет. В анамнезе инфаркт миокарда 2 года. Курит – 30 лет. 15 сигарет в сутки, принимает эналаприл 5мг*2р, бисопролол 2,5 мг*1р, ацетилсалициловая кислота 75 мг*1р, препараты принимает нерегулярно.

Объективно: Общее состояние ближе к удовлетворительному, сознание ясное. Кожные покровы: гиперемия лица;. Дыхание везикулярное. ЧД-18 в мин. Тоны сердца приглушены с ЧСС-80 уд/мин АД 150/100 мм рт ст., ИМТ – 26 кг/м²
Лабораторные методы исследования:

Общий анализ мочи - Уд. вес – 1030 Белок – 0,0 г/л Сахар- 0,0 ммоль/л. рН 6,5

Общий анализ крови - Гем. 166 Эр. 5,18 Гематокрит 48,0, Цветовой показатель 0.96 усл. Ед., СОЭ 9 мм/ч, Лейкоциты 6,0x 10⁹/л; П-1,С-67;Э-1;М-7;Л-24%

Коагулограмма -Протромбиновый индекс 86%; фибриноген 355мг/л; АЧТВ 19,7 сек, тромбиновое время 13,5 сек

Биохимический анализ крови - Билирубин 20-1-19 мкмоль/л АСТ 12,7 АЛТ 31,1 ед/л Мочевина 8.5 ммоль/л Креатинин 111,8 мкмоль/л

Липидный профиль - Общий холестерин 7,81 ммоль/л; холестерин ЛПВП 1.04, К Атерогенности 6,49, Триглицериды общ. 3.15, Холестерин ЛПНП 6.44, Холестерин ЛП ОНП 1,45.Нарушение липидного обмена тип IIб.

ЭХО-КС – ФВ-57%, ГЛЖ, локальный гипокинез в нижней области ЛЖ.

Инструментальные методы исследования:

*ЭКГ Синусовый ритм с ЧСС 73 в мин. ЭОС отклонена влево. Рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка

Агрегация тромбоцитов исходная

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индукцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн.ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн.ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
3,08	3,23	4,71	48,00

Генотип ITGA2 – CC,

Интерлейкин-1 бета - 44 пг/мл

NT-proBNP – 169 пг/мл

Агрегация тромбоцитов на фоне 2 недель постоянного приема АСК 75 мг

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индукцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн.ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн.ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
2,11	3,20	3,10	11

Таким образом, через 2 недели постоянной терапии АСК 2 из 4-х параметров агрегации тромбоцитов превышают нормальные значения.

Агрегация тромбоцитов на фоне 2 месяцев постоянного приема АСК 75мг

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индукцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн.ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн.ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
1,27	2,10	2,60	10

Через 2 месяца постоянной терапии АСК все параметры агрегации тромбоцитов не превышают нормальных значений.

Клинический пример 2

Пациент Г.Р.Р., мужчина, возраст 51 год.

Диагноз. Ишемическая болезнь сердца. ПИКС. Стенокардия напряжения 4 функциональный класс. Частая полиморфная желудочковая экстрасистолия. Артериальная гипертония 3 стадии, 3 степени. Риск 4.. ХСН 2А ст, 4 ФК. Ожирение. Гипертоническая энцефалопатия 1 ст. Язвенная болезнь 12 перстной кишки, ремиссия. Рубцовая деформация луковицы 12 п.к. Поверхностный

гастрит.

Анамнез: диагноз ИБС и АГ около 5 лет. Макс. уровень АД 190/100 мм рт ст. Инфаркт миокарда 2 года назад, Лечится спорадически, принимает, метапролол, ацетилсалициловую кислоту, аторвастатин, гипотиазид, эналаприл. Курит 32 года, по 15-20 сигарет в сутки.

Объективно: Общее состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы обычного цвета. Подкожно-жировой слой развит чрезмерно. ИМТ – 33 кг/м². Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Щитовидная железа не увеличена. Тоны сердца приглушены, аритмичны с ЧСС 78 в мин. АД 155/100мм рт ст.

Лабораторные методы исследования:

Общий анализ крови: Эр. $4,56 \times 10^{12}$ Гем – 133 г/л ЦП – 0,87 Гематокрит 38,0%, Лейк – $5,4 \times 10^9$ СОЭ- 6мм/ч.; П -1% С –74% Л – 15% М – 6% Э-4%

Общий анализ мочи: Уд. вес – 1030. Белок – 0 г/л. Сахар -0. Лейкоциты – 0-1 в п/зр.

Биохимический анализ крови: билирубин 18,5-0,5-18,0мкмоль/л АСТ 20,0ед/л, АЛТ 16,3ед/л, мочевины 7,7ммоль/л; креатинин 120,4мкмоль/л, сахар 5,7ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 97%, фибриноген 229мг\дл, АЧТВ 25,2; ПТИ по Квику 128%; тромбиновое время 18,2сек.

Липидный профиль: общий белок- 76,30г/л; холестерин 6,14ммоль/л; ХС ЛПВП 1,25ммоль/л; К атерогенности 3,92; триглицериды 2,10ммоль/л; ХС ЛПНП 4,99ммоль/л; ХС ЛПОНП 0,96 ммоль/л.

Данные инструментальных исследований:

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 77 в мин. Редкая желудочковая экстрасистолия. Признаки рубца в нижней стенке, в переднесептальной области. Гипертрофия левого предсердия.

Д-ЭхоКС: ДДЛЖ 1 типа. Ассиметричная ГЛЖ. Легочная гипертензия легкой ст. Снижение насосной функции ЛЖ, ФВ – 39%, Гипокинезия в ППО ЛЖ, боковой области.

ХМ ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 93 уд/мин (97 уд/мин днем, 89 уд/мин ночью). Зафиксировано 1471 одиночных вентрикулярных экстрасистол (из 2-х эктопических очагов), 10 фрагментов с парными желудочковыми экстрасистолами, 1 эпизод вентрикулярной тригемии, 111 одиночных суправентрикулярных экстрасистол, 14 фрагментов с парными суправентрикулярными экстрасистолами. Наблюдались эпизоды ишемии миокарда с депрессией сегмента ST до 1,5 мм общей продолжительностью 4 часа 46 мин.

ФГДС: Рефлюкс-эзофагит 1ст. Рубцовая деформация луковицы 12 п.к. Поверхностный гастрит.

Агрегация тромбоцитов исходно

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индукцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн.ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн.ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
4,80	4,30	4,10	84,50

Генотип ITGA2 – TT,

Интерлейкин-1 бета - 52,5 пг/мл

NT-proBNP – 364 пг/мл

Агрегация тромбоцитов на фоне 2 недель постоянного приема АСК 75 мг

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индукцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн.ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн.ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
3,9	3,20	3,3	42

Таким образом, через 2 недели постоянной терапии АСК 2 из 4-х параметров агрегации тромбоцитов превышают нормальные значения.

Агрегация тромбоцитов на фоне 2 месяцев постоянного приема АСК 75мг

Спонтанная, отн.ед (1,0-1,8)	АДФ-Индуцированная		
	0,1 мкМ АДФ, отн. ед (1,0-2,4)	1,0 мкМ АДФ, отн. ед (1,5-5,5)	5 мкМ, % (25-75)
2,6	3,00	3,1	40

Через 2 месяца постоянной терапии АСК все параметры агрегации тромбоцитов, также 2 из 4 -х параметров агрегации тромбоцитов превышают нормальные значения.

Резюме

При сравнении 2-ух клинических случаев обращает на себя внимание тот факт, что у второго пациента и через 2 недели, и через 2 месяца приема ацетилсалициловой кислоты так и не было достигнуто результативного снижения параметров агрегации тромбоцитов (в отличие от пациента из первого примера).

Следует отметить, что 2-й пациент имеет гомозиготный ТТ-генотип ITGA2, страдает ожирением, курит, перенес инфаркт миокарда, в крови гиперлипидемия и у него имеется сниженная систолическая функция левого желудочка. У первого пациента также имеются такие факторы риска, как курение и гиперлипидемия, в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, однако нет ожирения и имеется гомозиготный СС-генотип ITGA2. Данный пример подтверждает независимый характер ожирения, как фактора риска повышения агрегации тромбоцитов, что предполагает необходимость его коррекции для снижения тромбогенного потенциала крови.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время мировая медицина уделяет все возрастающее внимание лечению сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике жизнеугрожающих осложнений. Использование антиагрегантных препаратов в комплексном лечении подавляющего большинства сердечно-сосудистых заболеваний неотъемлемый компонент для эффективного предупреждения развития осложнений (Панченко Е.П. и др., 2006; Герасимов А.А. и др., 2013; Фоякин А.В., 2013; Бокарев И.Н. и др., 2014; Боровков Н.Н. и др., 2014; Петров В.И. и др., 2014). Однако, наряду с этим не менее актуальной встает проблема резистентности к ацетилсалициловой кислоте (Горячева Е.В. и др., 2008; Степанова Ю.И. и др., 2008; Сидоренко И.В. 2013; Gum P.A. et al., 2003; Mason P.J. et al., 2005; Michelson A.D. et al., 2005).

Европейское общество кардиологов (2009г.) разделило аспирирезистентность на два варианта:

- клиническая аспирирезистентность - развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов на фоне приема антиагрегантных препаратов;
- лабораторная аспирирезистентность - сохранение активности тромбоцитов, подтвержденное лабораторными тестами, несмотря на использование антиагрегантных препаратов (Bhatt D.L. et al., 2003).

По мнению Европейского общества кардиологов, эти два понятия не равнозначны, так как лабораторная резистентность не всегда параллельна желаемым клиническим проявлениям, а потому не должна быть основанием для окончания приема антиагрегантных препаратов. Принимая во внимание большое разнообразие сведений в литературе и разброс мнений о колебаниях резистентности в частности к АСК (от 6 до 60% населения) (Шилов А.М., 2013; Gum P.A. et al., 2001; Eikelboom J.W. et al., 2002; Gum P.A. et al., 2003; Grundmann K. et al., 2003; Chen W.H. et al., 2004; Patrono C. et al., 2004), ее стали подразделять на истинную (генетическую) и ложную. Истинная резистентность может быть обусловлена полиморфизмом генов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тромбосансинтетазы, полиморфизмом рецепторов тромбоцитов к гликопротеинам, коллагену, фактору

Виллебранда.

Истинная резистентность к ацетилсалициловой кислоте считается, встречается достаточно редко. Ложная резистентность, как считают, обусловлена несколькими разнообразными факторами, такими как: низкая приверженность пациентов к терапии, снижением биодоступности препарата, недостаточной дозой, альтернативными путями стимуляции агрегации тромбоцитов, межлекарственными взаимодействиями и другими факторами.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящем диссертационном исследовании изучалась так называемая лабораторная резистентность к антиагрегантной терапии. Так в диссертационном исследовании при ХСН осложнившей АГ и ИБС отмечается статистически значимо более высокая агрегационная активность тромбоцитов (спонтанная и индуцированная), по сравнению с контрольной группой. Это согласуется с многими исследованиями, так нарушения функции тромбоцитов при ХСН описаны в ряде исследований. Еще в 1979 году в исследовании J. Mehta et al. (1979) было показано, что у пациентов с ХСН количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов повышено по сравнению со здоровыми лицами. Причем спонтанная агрегация тромбоцитов (в отличие от АДФ-индуцированной) у пациентов с ХСН на фоне ИБС значимо выше, чем у пациентов с артериальной гипертонией ($p < 0,05$), что согласуется с исследованиями Е. Приваловой и др. (2011).

В настоящем диссертационном исследовании было показано, что курение у пациентов с ХСН связано с более низкой эффективностью антиагрегантной терапией ацетилсалициловой кислотой. Наши выводы согласуются с другими исследованиями (Привалова Е., 2012; Чубирко И.Е. и др., 2013). Следует отметить, что вышеуказанное исследование (Чубирко И.Е. и др., 2013) проводилось у пациентов с ИБС и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с фибрилляцией предсердий, в исследовании Приваловой Е. (2012) также пациенты имели ХОБЛ.

У пациентов с ХСН антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой приводит к снижению агрегационной активности тромбоцитов, как спонтанной,

так и индуцированной. Однако, у пациентов с более высоким ФК ХСН, эффективность антиагрегантной терапии менее выражена ($p < 0,05$), чем у пациентов с 1-2ФК ХСН. Кроме этого, при ХСН со снижением систолической функции ЛЖ показатели агрегации тромбоцитов на фоне постоянной терапии ацетилсалициловой кислотой значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Данные различия вероятно связаны с более высокой активностью РААС при высоких ФК ХСН и эндотелиальной дисфункцией, которая сопровождает ХСН (Мирончук Н.Н. и др., 2013; Jafri S.M. et al., 1993; Serneri G.G. et al., 2001; Sugamori T. et al., 2002).

В нашем исследовании было выявлено что, пациенты с ХСН с нарушением липидного обмена и пациенты без нарушенного липидного обмена, имели сходные параметры агрегационной активности тромбоцитов на фоне постоянной терапии антиагрегантом.

Ожирение также вносило свой вклад в снижение эффективности антиагрегантной терапии. У пациентов с ожирением при ХСН наблюдалось более высокая индуцированная агрегация тромбоцитов и более высокая частота встречаемости неэффективного результата антиагрегантной терапии в сравнении с пациентами, не страдающими ожирением.

При дислипидемии, сахарном диабете, метаболическом синдроме значительно снижается антикоагулянтная активность эндотелия, и он приобретает свойства, способствующие запуску механизмов коагуляции. Этому способствует снижение синтеза простациклина и оксида азота, что, в свою очередь, уменьшает способность эндотелия препятствовать повышенной адгезии и агрегации тромбоцитов; уменьшение под влиянием гиперхолестеринемии экспрессии рецепторов для простациклина на поверхности тромбоцитов, что приводит к повышению их агрегационной способности (Michelson A.D. et al., 2005); под влиянием модифицированных ЛПНП увеличивается скорость синтеза эндотелиоцитами тканевого тромбопластина и активатора плазминогена-1; повышается выделение эндотелиоцитами фактора Виллебранда под влиянием окисленных ЛПНП; накопление активных форм кислорода, образующихся при

аутоокисления глюкозы и провоцирующих окислительный стресс; подавление образования плазмина липопротеином-А при повышении его содержания в крови (липопротеин-А сходен с плазминогеном и конкурирует с ним за рецепторы связывания с эндотелиоцитами); кроме того, липопротеин-А увеличивает синтез эндотелиоцитами ингибитора плазминогена; уменьшение синтеза эндотелиоцитами тромбомодулина и активатора плазминогена и увеличение выделения ингибитора плазминогена под влиянием цитокинов интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, которые выделяются макрофагами в зоне атеросклеротического поражения артерий; активация системы комплемента, наблюдающаяся при атеросклерозе (даже на ранних стадиях развития), стимулирует продукцию тканевого тромбопластина, повышает экспрессию на эндотелиоцитах участков связывания с фактором свертывания Va, стимулирует секрецию фактора Виллебранда; увеличение синтеза простагландина, тромбоксана-А₂ (тромбоцитами и эндотелиоцитами), что приводит к повышению агрегации тромбоцитов (Ахметов А.С. и др., 2002; Медведев И.Н. и др., 2004; Фомина И.Г. и др., 2008; Бирюкова Е.В., 2009; Кудлай О. А., 2012; Щипанова Е.В., 2015).

Отсутствие связи дозы ацетилсалициловой кислоты с выраженностью антиагрегантного эффекта в нашем исследовании подтверждает данные, полученные В.З. Нетяженко и др. (2005), которые выявили, что биохимическая резистентность к АСК не корректируется увеличением дозы ацетилсалициловой кислоты. В некоторых проведенных исследованиях (Becker D., 2006; Hennekens С.Н. et al., 2006) имелось половое различие в клинической эффективности АСК.

Однако, в нашей работе не удалось выявить статистически значимых различий во влиянии ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов. Это подтверждает результаты других исследователей (Peragallo–Dittko V., 2004; Messerli F.Н. et al., 2006; Bassand J. et al., 2007; Mancía G. et al., 2007), которые не получили убедительных данных о различии в клинической эффективности АСК в зависимости от пола.

Роль мутации в гене ITGA2 в нашем исследовании не совсем однозначна.

Так, при ТТ генотипе гена ITGA2 агрегация тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты выше, чем при других генотипах, однако различие статистически не значимо. Существуют различные исследования, в которых как выявлена связь Т-аллеля с увеличением скорости адгезии тромбоцитов (Furihata K. et al., 2002; Gergesova E. et al., 2010; Lu J.X. et al., 2014). Но результаты других исследований не так четко подтверждают такую связь (Каражанова Л. К. и др., 2013, 2015).

ВЫВОДЫ

1. К факторам, повышающим агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, относятся: коморбидность причин ХСН, курение, ожирение и дислипидемия

2. Повышенная функциональная активность тромбоцитов у пациентов с ИБС, осложненной ХСН коррелирует с тяжестью функционального класса ХСН (Тест Тьюки - $MS=287,0$; $df=72,0$), плазменной концентрацией NT-proBNP ($r=0,23$, $p=0,053$ и $r=0,13$, $p=0,24$), маркером системного воспаления интерлейкином-1 β ($r=0,65$, $p<0,0001$) и TT-аллелем гена рецептора коллагена ITGA2 (Тест Тьюки - $MS=0,47$; $df=9,0$).

3. Независимо от дозы, монотерапия ацетилсалициловой кислотой сопровождается достоверным снижением активности тромбоцитов: у 18% пациентов через 2 недели и у 62% - через 2 месяца. Наблюдается обратная зависимость антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты от ФК хронической сердечной недостаточности (после 2 месяцев терапии АСК у пациентов с 1 ФК ХСН сохранялась повышенная агрегация тромбоцитов – в 30%, 2 ФК - 38% , 3 ФК - в 38%, и 4 ФК - 53%) . Наличие у пациентов кардиоваскулярной патологии с ХСН со сниженной систолической функцией левого желудочка ассоциируется с сохранением повышенной агрегации тромбоцитов на фоне 2-х месячной терапии ацетилсалициловой кислотой (различие в 1,0 мкМ АДФ индуцированной агрегации $p=0,025$, $U=172$, $Z=-2,23$ по сравнению с СНсФВ, $p=0,008$, $U=25,5$ $Z=-2,63$ по сравнению с СНсрФВ) .

4. Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты не зависит от возраста пациента и этиологии хронической сердечной недостаточности. Наличие ожирения и курения у пациентов с ИБС, осложненной ХСН характеризуются более низкой эффективностью антиагрегатной терапии ацетилсалициловой кислотой, которая не зависит от возраста и этиологии ХСН. У курящих пациентов с ХСН через 2 месяца антиагрегантной терапии в 63,6% хотя бы один из параметров агрегации тромбоцитов превышал нормальное

значение (различие с некурящими - $\chi^2=14,03$, $p=0,0002$). У пациентов с ожирением в 56,7% через 2 месяца терапии не были достигнуты нормальные параметры агрегации тромбоцитов - $\chi^2=5,95$, $p=0,0147$.

5. Двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем в течение 2-х месяцев у пациентов с ИБС, осложненной ХСН сопровождается более выраженным антитромбоцитарным эффектом в виде снижения спонтанной и АДФ-индуцированной (0,1мкМ) агрегации тромбоцитов по сравнению с монотерапией. У 10,3% пациентов на фоне двойной антиагрегантной терапии, сохранялся повышенным хотя бы один из показателей агрегации тромбоцитов, в то время как на однокомпонентной терапии таких пациентов было в 3 раза выше (38%) ($\chi^2=9,78$, $p=0,0018$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля у пациентов с ишемической этиологией ХСН необходимо учитывать наличие факторов кардиоваскулярного риска (ожирение, курение) и тяжесть функционального класса

2. Выявление у пациентов ТТ-аллеля гена рецептора коллагена ITGA2 вероятно предполагает недостаточный антиагрегантный эффект и, возможно, требует назначения двойной антиагрегантной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ИАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
ИМ	инфаркт миокарда
КГ	контрольная группа
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАСК	регуляции агрегатного состояния крови
СН	сердечная недостаточность
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СтН	стенокардия напряжения
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФР	фактор риска
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
IL-1 β	интерлейкин-1 бета
NT-proBNP	NT-фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрегационная способность тромбоцитов у больных сахарным диабетом и ожирением [Текст] / И.Р. Шпак [и др.] // Рецепт: научно-практический журнал для фармацевтов и врачей. – 2007. – №3. – С. 135-137.
2. Аспиринорезистентность у больных со стабильной ИБС [Текст] / П.С. Лагута [и др.] // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 11. – С. 4-11.
3. Аспиринорезистентность: причины, принципы диагностики, клинические исходы [Текст] / А.Т. Душпанова [и др.] // Вестник Казахского национального университета. – 2016. – №2. – С.87-93.
4. Ахметов, А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [Текст] / А. С. Ахметов, Т. Ю. Демидова, А. Л. Целиковская // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 73, № 8. – С. 66-69.
5. Балуда, В. П. Внутрисосудистое свертывание крови и его роль в патологии [Текст] / В.П. Балуда // Проблемы гематологии. – 1979. – №7. – С.8-12.
6. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М.: Медиа Медика, 2000. – 266 с.
7. Березин, А.Е. Антиагрегантная терапия у больных с высоким цереброваскулярным риском [Текст] / А.Е. Березин // Український медичний часопис, актуальні питання клінічної практики: науково-практичний загальномедичний журнал. – 2008. – Т. 5-6, №3. – С. 24-28.
8. Бирюкова, Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома [Текст] : автореф. дис. д-ра мед. наук : 14.00.03 / Елена Валерьевна Бирюкова. – М., 2009. – 24 с.
9. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз [Текст] / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевт. арх. – 2017. – Т. 89, №1. – С. 5-13
10. Бокарев, И.Н. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / И.Н.Бокарев, Л. В. Попова // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 79-84.

11. Боровков, Н.Н. Ацетилсалициловая кислота остается «золотым стандартом» антиагрегантной терапии стабильной стенокардии [Текст] / Н.Н. Боровков, Н. Ю. Боровкова // Справочник поликлинического врача. –2014. – № 2. – С. 26-28.
12. Вікторів, О.П. Ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель: раціональність комбінованої фармакотерапії [Текст] / О.П. Вікторів // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 4. – С. 39-44.
13. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему [Текст] / И. Г. Фомина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (2). – С. 91-97.
14. Внутрисосудистая активность тромбоцитов у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом и ее коррекция с помощью Сиофора® и немедикаментозных методов [Текст] / И.Н. Медведев [и др.] // Фарматека. – 2004. – № 5. – С. 58-62.
15. Воробьёва, Н.М. Некоторые аспекты применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у кардиологических больных [Текст] / Н.М. Воробьёва // Лечащий врач. – 2014. – № 7. – С. 20
16. Гаврилов, О.К. Биологические закономерности системы регулирования агрегатного состояния крови и задачи ее изучения [Текст] / О.К. Гаврилов // Проблемы гематологии. – 1979. – № 7. – С. 3-8.
17. Гавриляк, В.Г. Аспиринорезистентность как фактор высокого риска острых коронарных событий у молодых гипертензивных больных стабильной стенокардией [Текст] / В.Г. Гавриляк // Университетская клиника. – 2016. – Т.12, №2. – С.30-32.
18. Генетический полиморфизм тромбофилии у пациентов с тромбозом легочной артерии в Приморском крае [Текст] / М.Ф. Киняйкин [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2013. – № 4. – P.79–81.
19. Герасимов, А.А. Аспиринорезистентность у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [Текст] / А.А. Герасимов, Ф.А. Вилковский // Врач скорой помощи. – 2013. – № 7. – С. 51-60.

20. Герасимов, А.А. Применение ацетилсалициловой кислоты при атеротромбозах [Текст] / А.А. Герасимов, Ф.А. Вилковыский // Врач скорой помощи. – 2013. – № 6. – С. 26-38.
21. Голухова, Е.З. От клинических исследований к инновационным технологиям [Текст] / Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2017. – №11 (3). – С.192-201.
22. Гринштейн, Ю.И. Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Ю.И.Гринштейн, А.А.Косинова, И.Ю. Гринштейн // Терапевт. арх. – 2013. – Т. 85,№ 5. – С. 95-100.
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, 2013 год [Электронный ресурс]; Российский кардиологический научно-производственный комплекс [сайт]. – Режим доступа: http://cardioweb.ru/files/Klinicheskie_rekomendacii/Diagnostika_i_lechenie_arterialnoj_gipertonii.docx. - Загл. с экрана (дата обращения 02.08.2015).
24. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016) [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6 (146). – С.7-85.
25. Жарков, А.П. Генетические факторы риска тромбоз-ассоциированных заболеваний [Текст] / А.П. Жарков, П.А. Жарков // Современная гематология. Проблемы и решения: материалы IV научно-практической конференции. – М., 2012. – С. 15-22.
26. Жук, М. Ю. Нарушение плазменно-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипотеидемии [Текст] / М. Ю. Жук // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
27. Значение остаточной реактивности тромбоцитов на терапии ацетилсалициловой кислотой у больных стабильной ибс (результаты пятилетнего наблюдения) [Текст] / П.С. Лагута [и др.] // Атеротромбоз. –2014. – № 2. – С. 43-57.
28. Изменение активности тромбоцитарного гемостаза больных

артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями [Текст] / Л.Н. Мингазетдинова [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – №3. – С. 79-81.

29. Каражанова, Л.К. Молекулярно-генетические основы диагностики аспиринорезистентности при ишемической болезни сердца в казахской популяции [Текст] / Л.К. Каражанова, Ш.Т. Жукушева // Вестник Медицинского центра управления делами президента республики Казахстан. Республика Казахстан. – 2015. – №5 (58). – С.130-138.

30. Кардиология [Текст]: руководство для врачей / Р. Г. Оганов [и др.]; под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. – М.: Медицина, 2004. – С.17–26.

31. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность [Текст] // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 1. – С.3-40.

32. Коваленко, В.Н. Холестерин и атеросклероз: традиционные взгляды и современные представления [Текст] / В.Н.Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Украинский кардиологический журнал. – 2010. – №3. – С. 7-35.

33. Коваль, Е.А. От профилактики ишемической болезни сердца к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на проблему [Текст] / Е.А. Коваль // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 12-16.

34. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – №16(6). – 52с.

35. Кудлай, О.А. Особенности функционального состояния тромбоцитов у больных хронической ишемической болезнью сердца с эссенциальной артериальной гипертензией различной степени в сочетании с гиперхолестеринемией и на фоне применения статинов [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Кудлай Оксана Алесеевна. – СПб., 2011. – 21 с.

36. Леонова, Ж. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 2: роль молекулярных генов в системе гемостаза и формировании атеросклероза [Текст] / Ж. Леонова // Кардиология. – 2011. – №6. – С.36-41.

37. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при

обострении ишемической болезни сердца [Текст] / А.Л. Верткин [и др.] // Фарматека. – 2007. – №15. – С. 54–60.

38. Лопатин, Ю. М. Совместное применение аспирина и ингибиторов АПФ при ХСН: позиция «За» [Текст] / Ю.М. Лопатин // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – №4 (19). – С.149–152

39. Мареев, В.Ю. Аспирин при хронической сердечной недостаточности. Взаимодействие аспирина с основными средствами лечения декомпенсации [Текст] / В. Ю. Мареев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – №4 (19). – С.153–157.

40. Мареев, В.Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ингибиторы АПФ и аспирин. Есть ли повод для тревоги? [Текст] / В.Ю. Мареев // Сердце. – 2002. – №1 (4). – С.161–168.

41. Медицина неотложных состояний [Текст]: избранные клинические лекции: в 2 т. / под ред. В.В. Никонова, А.Э. Феськова, Б.С. Федака. – М.,2007. – Т.2.

42. Мирончук, Н.Н. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с ХСН на фоне хронического кардио-ренального синдрома [Текст] / Н.Н. Мирончук, Г.Х. Мирсаева, М.М. Фазлыев // Фундаментальные исследования. – 2013. – №5. – С. 333-338.

43. Молекулярно-генетические предикторы аспирино-резистентности у больных ишемической болезни сердца [Текст] / Л.К. Каражанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100) (Прил. 2). – С.64.

44. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [Текст] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, № 7 (81). – С.379-472.

45. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(6) (Прил. 4).

46. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика 2017.

[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://gorpiz.ru/news/кардиоваскулярная-профилактика-2017/#more-658> (дата обращения: 25.12.2017).

47. Нетяженко, В.З. «Аспірін» як доказ ефективності антитромбоцитарної стратегії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [Текст] / В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська // Серце і судини. – 2005. – № 3. – С. 19-26.

48. Никонов, В.В. Тромбоцитарный гемостаз и антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме [Текст] / В. В. Никонов, Е. И. Киношенко. – Донецк: ИД «Заславский», 2007. – С. 216-236.

49. Обновленные рекомендации АНА/АСС по ведению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (2007) [Текст] // Medicine review. – 2008. – № 1. – С. 20-26.

50. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики [Электронный ресурс] / Р.Г. Оганов. – Режим доступа: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/2013/IV/Oganov.pdf> - Загл. с экрана (дата обращения 06.08.2015).

51. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования [Текст] / Ю.И. Гринштейн [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, № 6. – С. 51–56.

52. Панченко, Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом [Текст] / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 4. – С. 201–207.

53. Панченко, Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии [Текст] / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М.: Спорт и культура, 1999. – 464 с.

54. Петров, В.И. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование) [Текст] / В.И. Петров, О.В. Шаталова, А.С. Маслаков //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С.174-178.
55. Привалова, Е. Тактика антиагрегантной терапии у курящих пациентов с ХОБЛ [Текст] / Е. Привалова, Н. Кузубова, О. Титова // Врач. – 2011. – №3. – С.29-32.
56. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертонией и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ) [Текст] / В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 6 (33). – С. 204–208.
57. Пути повышения эффективности антитромбоцитарной терапии / В.И. Волков [и др.] // Украинский терапевтический журнал. – 2009. – № 1. – С. 40-43.
58. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ИБС [Текст] / Т.В. Павлова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 4. – С.9-12.
59. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю.Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312с.
60. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте при атеросклерозе сосудов сердца и нижних конечностей [Текст] / Е.В. Горячева [и др.] // Врач. – 2008. – № 10. – С. 23–25.
61. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца и облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей [Текст] / Е.В. Горячева [и др.] // Тезисы докладов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2008. – С. 90.
62. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С.7-79.
63. Сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс]: информационный бюллетень 317 / ВОЗ. – 2015. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 01.03.2017).
64. Сидоренко, И.В. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: современное состояние проблемы [Текст] / И.В. Сидоренко // Медицинские

новости. – 2013. – № 9 (228). – С. 12-14.

65. Степанова, Ю.И. Современные лабораторные методы выявления аспиринорезистентности у больных с ишемическим инсультом [Текст] / Ю.И. Степанова, И. А. Гончар, Л. И. Алехнович // Медицинская панорама. – 2008. – № 6. – С. 22–25.

66. Танащян, М.М. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки [Текст] / М.М. Танащян, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев // Аннализ клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, №1. – С.41-46.

67. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Перевод рекомендаций Европейского кардиологического общества 2012 г. [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №2 (Прил. 1). – С.1-16.

68. Факторный анализ состояния сердечно-сосудистой системы при никотиновой интоксикации [Текст] / В.В. Гольдяпин [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – № 4. – С. 25-27.

69. Фонякин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике ишемического инсульта [Текст] / А.В. Фонякин // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 30. – С. 1567-1571.

70. Чубирко, И. Е. Аспиринорезистентность у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий [Текст] / И.Е. Чубирко, В.М. Провоторов, Ю.М. Чубирко // Научное обозрение. – 2013. – № 9. – С. 442-447.

71. Шилов, А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / А.М. Шилов // Журнал «Трудный пациент» ПМГМУ им. И.М.Сеченова. – 2013. – № 4. – С.25-30.

72. Щипанова, Е.В. Агрегация тромбоцитов и антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты у пациентов с метаболическим синдромом. [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Щипанова Елена Валентиновна. – Ульяновск,

2015. – 97 c.

73. A novel modification of the thrombelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation. [Text] / R.M. Craft [et al.] // The Journal of laboratory and clinical medicine – 2004. – Vol. 143. – P.301–309.

74. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. [Text] / P.A. Gum [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 41. – P.961-965.

75. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure [Text] // Lancet. – 1993. – Vol. 342. – P.821-828.

76. ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study [Text] / G.W. Stone [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9892). – P.614–623.

77. Ambrosioni, E. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction [Text] / E. Ambrosioni, C. Borghi, B. Magnani // The New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 332. – P.80-85.

78. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable that inhibites platelet aggregation [Text] / S. Moncada [et al.] // Nature (London). – 1976. – Vol. 263. – P.663-665.

79. Anticoagulation for pregnant women with mechanic heart valves: a systematic review and meta-analysis [Text] / R.D'Souza [et al.] // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38, № 19. – P. 1509–1516.

80. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Text] // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P.71–86.

81. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial [Text] / A.S. Al-Khadra [et al.] // The Journal of

the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31. – P.419-425.

82. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease [Text] / R.G. Hart [et al.] // Pharmacother. – 2003. – Vol. 23. – P. 579-584.
83. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / J. S. Berger [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2006. – Vol. 294. – P. 306–313.
84. Aspirin impairs reverse myocardial remodeling in patients with heart failure treated with beta-blockers. [Text] / J.A. Lindfeld [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. – 2001. – Vol. 38, № 7. – P.1950–1956.
85. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. [Text] / K. Grundmann [et al.] // The Journal of Neurology. – 2003. – Vol. 250. – P.63-66.
86. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease [Text] / K. Andersen [et al.] // Thrombosis Research. – 2002. – Vol. 108, № 1. – P. 37-42.
87. Aspirin resistance in healthy drug-naïve men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study) [Text] / H. Shen [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2009. – Epub ahead of print.
88. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment [Text] / W.H. Chen [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology . – 2004. – Vol. 43. – P.1122–1126.
89. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance [Text] / A.D. Michelson [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – Vol. 3, № 6. – P. 1309–1311.
90. Aspirinresistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events [Text] / J. W.Eikelboom [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P.1650-1655.

91. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer [Text] / A. Malinin [et al.] // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2004. – Vol.15. – P.295–301.
92. Balta, G. PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs [Text] / G. Balta, C. Altay, A. Gurgey // *American Journal of Hematology*. – 2002. – Vol.71, № 2. – P. 89–93.
93. Becker, D. Aspirin response varies little by gender [Text] / D. Becker // *The Journal of the American Medical Association*. – 2006. – Vol. 296. – P.1420–1427.
94. Bhatt , D. L. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease [Text] / D. L. Bhatt, E. J. Topol // *Medical Clinics of North America*. – 2000. – Vol. 84,№ 1. – P.163-179.
95. Bhatt, D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity [Text] / D.L. Bhatt // *Nature Reviews*. – 2004. – Vol. 43. – P.1127–1129.
96. Bhatt, D. L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy [Text] / D.L. Bhatt, E. J. Topol // *Nature Reviews*. – 2003. – №2. – P.15-28.
97. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function [Text] / G.G. Serneri [et al.] // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 88. – P.961-968.
98. Chung, I. Platelets and heart failure [Text] / I. Chung, G.Y.Lip // *European Heart Journal* – 2006. – Vol. 27, № 22. – P.2623–2631.
99. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group [Text] / R. Latini [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35,№ 7. – P.1801–1807.
100. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction [Text] / K.A. Schwartz [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – P.973–975.
101. Dalen, J. E. Aspirin Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? [Text] /

J.E. Dalen // *The American Journal of Medicine*. – 2007. – №1 (120). – P.1–4.

102. Dalen, J. E. Aspirin to prevent heart attack and stroke: what's the right dose? [Text] / J.E. Dalen // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119. – P.198–202.

103. Davie, A.P. Even low-dose aspirin inhibits arachidonic acid-induced vasodilation in heart failure [Text] / A.P. Davie, M.P. Love, J.J. McMurray // *Clinical Pharmacology & Therapeutics* – 2000. – Vol. 67, № 5. – P.530–537.

104. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [Text] / M.A. Pfeffer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 1992. – Vol. 327. – P.669-677.

105. Effects of aspirin on angiotensin-converting enzyme inhibition and left ventricular dilatation one year after acute myocardial infarction [Text] / M. Oosterga [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 81. – P.1178-1181.

106. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial [Text] / L. Hansson [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755-1762.

107. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review [Text] / K. K.Teo [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360 (9339). – P.1037–1043.

108. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with sinus rhythm: evidence of gender difference in the studies of left ventricular dysfunction trial [Text] / D.L. Dries [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 1997. – Vol. 336. – P.251-257.

109. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis and cigarette smoking; a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction [Text] / D.E. Newby [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1411-1415.

110. Estel, C. Global Burden of Cardiovascular Disease [Text] / C. Estel, C.R. Conti // *Cardiovascular Innovations and Applications*. – 2016. – №1 (4). – P. 369–377.

111. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.

Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and invited experts). Executive summary [Text] // *The European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601-1610.

112. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease [Text] / L.Fan [et al.] // *Gerontology*. – 2013. – Vol. 59. – P. 122–131.

113. Furihata, K. Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis [Text] / K. Furihata, D. J. Nugent, T. J. Kunicki // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2002. – Vol. 126. – P.305–309.

114. Gergesova, E. The carriage of a2 (C807T) integrin and p3 (Leu 33 Pro) integrin polymorphisms in healthy persons with different AB0 blood groups [Text] / E. Gergesova, Y. Vitkovsky // *Vox Sanguinis*. – 2010. – Vol. 99 (Suppl. 2). – P. 24.

115. GISSI-3 Investigators. Aspirin does not affect circulatory or renal effects of lisinopril early after myocardial infarction [Text] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 2996.

116. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 329. – P.673-682.

117. Grotemeyer, K.H. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients [Text] / K.H. Grotemeyer, H.W. Scharafinski, I.W. Husstedt // *Thrombosis Research*. – 1993. – Vol. 71. – P.397–403.

118. Guidelines 2007 for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol.28. – P.1462–1536.

119. Guidelines for the diagnostic and treatment of non–ST–segment elevation

acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology [Text] / J.-P. Bassand [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P.1598-660.

120. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology [Text] / F. H. Messerli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P.2902–2903.

121. Hall, D. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure [Text] / D. Hall, H. Zeitler, W. Rudolph // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – Vol. 20, № 7. – P.1549–1555.

122. Halushka, M.K. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? [Text] / M. K. Halushka, P. V. Halushka // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P.1620–1622.

123. Hennekens, C.H. Sex-Related Differences in Response to Aspirin in Cardiovascular Disease: An Untested Hypothesis [Text] / C. H. Hennekens, D. Hollar, C. Baigent // *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. – 2006. – №3 (1). – P.4–5.

124. Impact of aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients treated with drug-eluting Stents [Text] / Th.Stuckey [et al.] // *JACC*. – 2017. – №10 (16). – P. 1607-1617.

125. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure [Text] / W.B. Dunkman [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87 (Suppl. 4). – P.94-101.

126. Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide [Text] / T. Minamino [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P.1721-1727.

127. Increased nitric oxide in proportion to the severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy: close correlation of tumour necrosis factor-alpha with systemic and local production of nitric oxide [Text] / T. Sugamori [et al.] // *Circulation Journal*. – 2002. – Vol. 66. – P.627-632.

128. Interaction between aspirin and ACE inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. [Text] / A. Takkouche [et al.] // Drug Safety. – 2002. – Vol.25, № 5. – P.373–378.
129. Interobserver agreement in the classification of stroke in Women's Health Study [Text] / M. Atiya [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 34. – P. 565-567.
130. Is the lower mortality in patients treated with aspirin and angiotensin-converting enzyme inhibitors due to decreased norepinephrine release? [Text] / R. Levi [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – Vol. 35. – P.817-818.
131. Kapustin, V.M. Genetic determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis venous thrombosis [Text] / V.M. Kapustin, M.N. Blinov, V.D. Kargin // Terapevticheskii arkhiv. – 2003. – №10. – P.78–80.
132. Kirienko, A.I. Venous thrombosis in the practice of physician and surgeon. [Text] / A. I. Kirienko, E. P. Panchenko, V. V. Andriyashkin. – M.: Planida, 2012. – 336 p.
133. Kunicki, T. J. The Influence of Platelet Collagen Receptor Polymorphisms in Hemostasis and Thrombotic Disease [Text] / T. J. Kunicki // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22, № 1. – P.14–20.
134. Leor, J. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. A cohort study of 11 575 patients with coronary artery disease [Text] / J. Leor, H. Reicher-Reiss, U. Goldbourt // The Journal of the American College of Cardiology. – 1999. – Vol. 33. – P.1920-1925.
135. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people [Text] / P.S. Jhund [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P.515–523.
136. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease [Text] / P. Lee [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 118. – P.723–727.
137. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? [Text] /

- G. Cotter [et al.] // *American Heart Journal*. – 2004. – Vol. 147. – P.293–300.
138. Mason, P.J. Aspirin resistance and atherothrombotic disease [Text] / P. J. Mason, A. K. Jacobs, J. E. Freedman // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46. – P. 986–993.
139. Mehta, J. Platelet function studies in heart disease. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure: inhibition by sodium nitroprusside [Text] / J. Mehta, P. Mehta // *Circulation*. – 1979. – Vol. 60. – P.497-503.
140. Michelson, A.D. Platelet function testing in cardiovascular diseases [Text] / A.D.Michelson // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P.489–493.
141. Minutes of All-Russian register “Genetic risk factors of thrombosis in dwellers within the territory of Russia, clinical phenotyping and thrombus prevention of inopectic disturbances in ontogenesis” [Text] // *Thrombosis, hemostasis and rheology*. – 2010. – №3 (43). – P.30–78.
142. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure [Text] / S. Stewart [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2001. – №3. – P.315–322.
143. Nguyen, Kh. N. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the cooperative new Scandinavian enalapril Survival Study II (CONSENSUS II) [Text] / Kh. N. Nguyen, I. Aursnes, J. Kjekshus // *The American Journal of Cardiology*. – 1997. – Vol. 79. – P.115-119.
144. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking [Text] / N.L. Benowitz [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 22, № 4. – P. 1159-1167.
145. Nissen S.E. Cox-2 inhibitors and cardiovascular disease: considerable heat, but not much light [Text] / S.E. Nissen // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P.2631–2633.
146. Paraoxonase 2 gene C311S polymorphism is associated with a risk of large vessel disease stroke in a Polish population [Text] / A. Slowik [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2007. – Vol. 23. – P. 395–400.

147. Peragallo–Dittko, V. Treatment Guidelines: Management of Patients With Type 2 Diabetes Recommendations for Aspirin Therapy in Diabetes [Text] / V. Peragallo–Dittko // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (Suppl 1). – P.72–73.
148. Pettersen, A.A. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity [Text] / A.A. Pettersen, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Vascular Pharmacology*. – 2015. – Vol. 69. – P. 6–9.
149. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure [Text] / S. M. Jafri [et al.] // *European Heart Journal*. – 1993. – №14. – P.205-212.
150. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation [Text] / J. Rivera [et al.] // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P.700–711.
151. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease [Text] / A.O. Maree [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol.47. – P.1258–63.
152. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects [Text] / C. Patrono [et al.] // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – P.39S–63S.
153. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / C. Patrono [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 126. – P.234S -264S.
154. Polymorphism in Integrin ITGA2 is Associated with Ischemic Stroke and Altered Serum Cholesterol in Chinese Individuals [Text] / J.-X. Lu [et al.] // *Balkan Medical Journal*. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P.55–59.
155. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). [Text] / S. Stewart [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2010. – №3. – P.573–580.
156. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease [Text] / W.H. Chen [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45. – P.382.
157. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular

- disease [Text] / P. A. Gum [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2001. – Vol. 88. – P.230-235.
158. Quinn, M. J. Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications [Text] / M. J Quinn., E. L. Topol // Phramacogenomics. – 2001. – №2. – P.341-352.
159. Rapid regulation of platelet activation in vivo by nitric oxide [Text] / A.Schafer [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P.1819-1822.
160. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. Edinburg Artery Study [Text] / J. F. Price [et al.] // European Heart Journal. – 1999. – Vol. 20. – P. 344-353.
161. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition [Text] / N.Moore [et al.] // Hypertension. – 2007. – Vol.50, №2. – P.340–347.
162. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PIA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms [Text] / L. Macchi [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 6. – P.1115-1119.
163. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate [Text] / L. Macchi [et al.] // Thrombosis Research. – 2002. – Vol.107. – P.45–49.
164. Sex Difference in the Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients with Stroke [Text] / L.H. Cavallari [et al.] // Annals of Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 40. – P. 812–817.
165. Sirajuddin, R. A. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm [Text] / R. A. Sirajuddin, A. B.Miller, S. A. Geraci // Journal of Cardiac Failure. – 2002. – №8. – P.48-53.
166. Steinhubl, S.R. Resistance to antiplatelet resistance [Text] / S.R.Steinhubl, R. Charnigo, D.J. Moliterno // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – P.1757–1758.

167. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery [Text] / D. L. Bhatt [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P.363–368.
168. Tantry, U.S. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation [Text] / U. S.Tantry, K.P. Bliden, P.A.Gurbel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46. – P.1705–1709.
169. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis [Text] / Z. Weng [et al.]// *Public Library of Science One*. – 2013. – № 8 (11). – P. e78093.
170. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) [Text]// *The New England Journal of Medicine*. – 1987. – Vol. 316. – P.1429-1435.
171. The current cost of heart failure to the national health service in the UK [Text] / S. Stewart [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2002. – №4. – P.361-371.
172. The effect of warfarin on prevalence of stroke in patients with severe heart failure [Text] / R.H. Falk [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 21. – P.218.
173. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 336. – P.1689-1696.
174. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – P.145–153.
175. Topol, E.J. Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease (Reply) [Text] / E.J. Topol, P. Gum, K. Kottke-Marchant // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 42. – P.1336–1337.
176. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors

does not worsen long-term survival in heart failure [Text] / K.J. Harjai [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2003. – №2-3. – P.207–214.

177. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction [Text] / E. Loh [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol.29. – P.1074-180.

178. Wang, J.C. Incidence of aspirin non responsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA [Text] / J.C. Wang, D. Aucoin-Barry, D. Manuelian // American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – P.1492–1494.

179. Wang, T. H. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity [Text] / T. H. Wang, D. L. Bhatt, E. J. Topol // European Heart Journal.– 2006. – Vol. 27. –P.647–654.