



Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Лазарева И.В., Русских И.И., Русак Т.В., Тамашевский А.В.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ КЛЕТЧНО-ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА И УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДЕЗАГРЕГАНТАМ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,

г. Минск, Беларусь

Gelis L.G., Medvedeva E.A., Russkich I. I., Lazareva I.V., Rusak T., Tamashevsky A.V.

THE INFLUENCE OF CELL AND PLASMA HEMOSTASIS AND BIOMARKER LEVELS ON CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND RESISTANCE TO ANTIPLATELET AGENTS

The Republican Scientific and Practical Center Cardiology,

Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить влияние нарушений клеточно-плазменного гемостаза и уровня биомаркеров на клинические исходы и разработать лабораторные диагностические критерии прогноза повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией.

Материал и методы: обследовано 124 пациента с нестабильной стенокардией. Всем пациентам выполнялись: общий анализ крови, определение уровня определения уровня TnI, определение маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ)), уровня миелопероксидазы, фактора Виллебранда, уровень тромбина, фибриногена (Фг), антитромбина III (АТ III), Д-димеров, фактора Ха), выполнение агрегатограмм на анализаторе Мультиплет и определение активности тромбоцитов с помощью метода проточной цитометрии, а также ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, коронароангиография.

Результаты: разработаны независимые предикторы риска развития повторных коронарных событий для пациентов с нестабильной стенокардией: пороговые значения для оценки агрегационной способности тромбоцитов на анализаторе Мультиплет-ASPI-тест (AUC) >52 U, ADP-тест (AUC) >60 U; пиковая концентрация тромбина $\geq 294,5$ нМ, размер тромбоцита – MPV в ОАК >9,6 fl, миелопероксидаза >316 пмоль/л, высокочувствительного СРБ >3,8 г/л, а также уровень тропонина I >0,07 нг/мл. Разработана скрининговая модель прогнозирования повторных коронарных событий после перенесенной нестабильной стенокардии.

Среди лиц, включенных в исследование, выявлено, что у 18 (14,5%) пациентов регистрировалось снижение чувствительности к аспирину в стандартной дозе 75 мг, у 24 пациентов (19,4%) к клопидогрелу 75 мг и у 8 лиц (6,5%) – к аспирину и клопидогрелу. Выявлено, что наличие резистентности к АСК

SUMMARY

Objective: to assess the impact of cell plasma hemostasis disorders and the level of biomarkers on clinical outcomes and to develop laboratory diagnostic criteria forecast recurrent coronary events in patients with unstable angina.

Material and Methods: the study included 124 patients with unstable angina. All patients were performed: complete blood count, to determine the level for TnI, the determination of inflammatory markers (hs C-reactive protein (CRP)), the level of myeloperoxidase, von Willebrand factor, the level of thrombin, fibrinogen (FG), antithrombin III (AT III), D-dimer, factor Xa), agregatogramm was performed an impedance aggregometer Multiplate and determining platelet activation by flow cytometry. All patients underwent ECG, echocardiogram, 24-hour ECG monitoring, coronary angiography.

Results: developed independent predictors of the risk of recurrent coronary events in patients with unstable angina: the threshold values for evaluating platelet aggregation analyzer Multiplate-ASPI-test (AUC) >52 U, ADP-test (AUC) >60 U; the peak concentration of thrombin $\geq 294,5$ nM, platelet size – MPV >9,6 fl, myeloperoxidase level >316 pmol/l, hsCRP >3.8 g/l, and troponin I >0,07 ng/ml. We created the scale of the prediction of recurrent coronary events after suffering unstable angina.

In patients included to the study it was found that 18 patients (14.5%) recorded a decrease of sensitivity to aspirin (ASA) in the standard dose of 75 mg, in 24 patients (19.4%) to clopidogrel 75 mg and in 8 patients (6,5%) – both to ASA and clopidogrel. It was found that the resistance to ASA and/or clopidogrel more than 2.5 [CI, 2.0; 2.8] once increases the relative risk of recurrent ischemic events.

Conclusions: developed by independent predictors of the risk of recurrent coronary events in patients with unstable angina: AUC

и/или клопидогрелу более чем в 2,5 [ДИ 2,0; 2,8] раза увеличивает относительный риск развития повторных ишемических осложнений.

Выводы: разработаны независимые предикторы риска развития повторных коронарных событий для пациентов с нестабильной стенокардией: AUC ASPI-теста >52 U, AUC ADP-теста >60 U; пиковая концентрация тромбина $\geq 294,5$ нМ, размер тромбоцита – MPV >9,6 fl, миелопероксидаза >316 пмоль/л, высокочувствительный СРБ >3,8 г/л, а также уровень тропонина I >0,07 нг/мл.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, резистентность к антиагрегантам, агрегатограмма, клеточно-плазменный гемостаз

ASPI- test>52 U, AUC ADP- test>60 U; the peak concentration of thrombin $\geq 294,5$ nM, platelet size - MPV>9,6 fl, myeloperoxidase >316 pmol/l, high-sensitivity CRP >3.8 g/l, the level of troponin I >0,07 ng/ml.

Keywords: *unstable angina, resistance to antiplatelet agents, agregatogramm, cell and plasma hemostasis*

Сведения об авторах:

Гелис Людмила Григорьевна	д.м.н, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца Республиканского научно-практического центра «Кардиология», 220036, Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110, +375296437208, m.gelis@yandex.by; MD, PhD, Professor of the Republican Scientific and Practical Center Cardiology, 220036, Belarus, Minsk, R. Luxembourg str., 110
Русских Ирина Ивановна	врач клинко-диагностической лаборатории, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», +375297571128; physician of clinical laboratory, Republican Scientific and Practical Center Cardiology
Лазарева Ирина Валентиновна	к.м.н., заведующая кардиологическим отделением №2 Республиканского научно-практического центра «Кардиология», +375296564771, lisitsa_i@mail.ru; PhD, FESC, Head of the Cardiology Department №2 of the Republican Scientific and Practical Center Cardiology
Русак Татьяна Васильевна	младший научный сотрудник лаборатории хирургии сердца Республиканский научно-практический центр «Кардиология», +375297830881, tanyarusack@yandex.by; Junior Researcher, Laboratory of heart surgery Republican Scientific and Practical Center Cardiology
Тамашевский Александр Владимирович	научный сотрудник Государственного научного учреждения «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», 220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, 27, +375447174765, tayzoe@mail.ru; PhD, researcher at the State Scientific Institution «Institute of Biophysics and the National Academy of Sciences Cell Engineering», 220072, Belarus, Minsk, Academicheskaya str., 27
Автор, ответственный за контакты с редакцией: Медведева Елена Александровна	к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения №2, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», +375296375976, elena-samonina@yandex.ru, 220036, Беларусь, г. Минск, ул. Розы Люксембург, 110; PhD, cardiologist of cardiology department №2, Republican Scientific and Practical Center Cardiology, 220036, Belarus, Minsk, R. Luxembourg str., 110

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром, в том числе и нестабильная стенокардия, занимает особое положение в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы, что связано с жизнеугрожающими кардиоваскулярными осложнениями. Повышенная склонность к тромбообразованию играет важную роль в развитии острого коронарного синдрома (ОКС), поэтому антиагреганты являются неотъемлемой частью лечения и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Важнейшим фактором риска развития повторных коронарных событий является недостаточный уровень подавления повышенной реактивности тромбоцитов у лиц, резистентных к аспирину и клопидогрелу [1,2,3].

В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ОКС могут иметь значение и биомаркеры, характеризующие эндотелиальную дисфункцию, воспалительную активность и нестабильность бляшки, а также коагуляционный потенциал крови [2,4,5]. Остается открытым вопрос выбора необходимых и достаточных лабораторных критериев для стратификации риска, и оценки эффективности и безопасности антиатерогенных и антитромботических препаратов не только в условиях стационара, но и на амбулаторном этапе наблюдения пациентов ИБС.

Частота резистентности к АСК в различных исследованиях колеблется от 5 до 45%, к клопидогрелу – от 20 до 35% [1,2,3]. С. Patrono и соавт. [5], наблюдая за уровнем агрегации тромбоцитов у больных, получавших аспирин в течение

2 лет, обнаружили, что уже через 2 месяца у 27% пациентов резистентность к препарату не только не снизилась, но в ряде случаев даже повысилась. Спустя 2 года количество больных, нечувствительных к аспирину, увеличилось до 53%.

Исследование ENACT показало, что у 9% больных с нестабильной стенокардией, несмотря на проводимую антитромботическую терапию, развивается инфаркт миокарда [6]. По данным исследования Chen, резистентность к АСК ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Наиболее часто резистентность наблюдалась у лиц пожилого возраста, женщин (46,1%), пациентов с артериальной гипертензией (72,7%), гиперлипидемией (68,8%) и сахарным диабетом (39,1%). Самый высокий уровень резистентности (90,6%) выявлялся у пациентов, получавших низкие (менее 100 мг/сутки) дозы АСК [7].

Клинические наблюдения последних лет также подтверждают, что недостаточный уровень подавления повышенной реактивности тромбоцитов при лечении аспирином и клопидогрелом, является фактором риска возникновения повторных коронарных событий [8,9,10]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят в большей мере изучить основные причины и клинические последствия резистентности к антитромбоцитарным препаратам и существенно повысить эффективность вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с острым коронарным синдромом [11,12,13].

Цель: оценить влияние нарушений клеточно-плазменного гемостаза и уровня биомаркеров на клинические исходы и разработать лабораторные диагностические критерии прогноза повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 124 пациента с нестабильной стенокардией (НС). Критерии включения в исследование: впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия, ассоциированная с ЭКГ признаками, свидетельствующими об острой ишемии миокарда (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T), длительностью не более 4 недель от начала обострения.

Критерии исключения: 1) лица с ИБС и наличием недостаточности кровообращения IIБ и выше (по Стражеско-Василенко), 2) лица с поражением клапанов сердца, требующих хирургической коррекции, 3) острый инфаркт миокарда, 4) острое нарушение мозгового кровообращения, 5) тромбоэмболия легочной артерии, 6) тромбоз вен нижних конечностей, 7) другие острые воспалительные заболевания различных органов и систем, 8) заболевания крови.

Всем пациентам выполнялись: общий анализ крови цитоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Micros 60 (Франция) с определением морфометрических показателей тромбоцитов (MPV, PDW, PCT), определение уровня тропонина I, биохимического анализа крови с определением маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ)), уровня миелопероксидазы (МПО), фактора Виллебранда; коагуляционно-плазменного гемостаза (уровень тромбина, фибриногена (Fg), антитромбина III (АТ III), Д-димеров, фактора Ха), выполнение агрегатограмм на анализаторе Мультиплет с определением ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота), ADP-теста (индуктор – АДФ), TRAP-теста (индуктор – тром-

бин), а также ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография. Количество рецепторов IIb/IIIa и экспрессию р-селектина на поверхности тромбоцитов определяли методом проточной цитометрии с помощью флуоресцентно-меченных моноклональных антител CD62P-FITC и CD61 на приборе CYTOMICS FC 500 (BeckmanCoulter, США). Первым этапом определялось процентное содержание CD62P положительных тромбоцитов в цельной крови без использования индукторов, что позволило установить активность интактных тромбоцитов. Вторым этапом осуществлялась индукция тромбоцитов агонистом – аденозиндифосфатом (АДФ) 20 мкм, что позволило определить их агрегационную способность, в том числе на фоне приема антиагрегантов.

Статистический анализ. На первоначальном этапе проводился анализ соответствия вида распределения признаков закону нормального распределения, который выполнялся с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические или непараметрические методы. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. С помощью однофакторного анализа выделялись признаки, имеющие наибольшее влияние на прогноз развития интересующего события, с помощью оценки значимости различий между группами с благоприятным и осложненным течением по каждому признаку.

Для создания прогностической модели использовался логистический регрессионный анализ, который позволяет оценить вероятность наступления изучаемого события. Моделью в данном случае является уравнение регрессии, параметры (коэффициенты) которого рассчитываются в ходе регрессионного анализа.

Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MSEXCELP, MedCalcStatisticalSoftware.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 2 года наблюдения у 4 из 124 пациентов развился крупноочаговый инфаркт миокарда, 9 лицам проведено коронарное шунтирование (по неотложным показаниям), в 37 случаях выполнено стентирование коронарной артерии (по причине развития возвратной нестабильной стенокардии). Летальность составила 4%. Четыре пациента с нестабильной стенокардией умерли внезапно от острой коронарной недостаточности, у одного развилась непрерывно рецидивирующая полиморфная желудочковая тахикардия с последующей асистолией. Таким образом, за указанный промежуток времени кардиоваскулярные осложнения развились у 59 (47,6 %) лиц (табл. 1).

Пациенты с нестабильной стенокардией были разделены на две подгруппы: ПГ1 – с благоприятным течением заболевания (65 лиц) и ПГ2 – с развитием повторных сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения (59 пациентов).

В ПГ2 пациенты отличались достоверно большим исходным уровнем тропонина I ($p=0,023$), миелопероксидазы ($p=0,01$), уровнем С-реактивного белка ($p=0,002$), чем в подгруппе лиц с НС без осложнений (табл. 2).

Таблица 1. Клинические исходы у лиц, перенесших ИС за период наблюдения 2 года

Осложнение	2 года
Возвратная нестабильная стенокардия, количество случаев	46 (37 %)
Инфаркт миокарда, количество случаев	4 (3,2 %)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, количество случаев	4 (3,2 %)
Коронарное шунтирование по неотложным показаниям, количество случаев	9 (7,3 %)
Экстренное стентирование коронарных артерий, количество случаев	37 (29,8 %)
Летальность, количество случаев	5 (4 %)

Таблица 2. Исходные лабораторные показатели в подгруппах наблюдения

Показатель	ПГ1 (n=65)	ПГ2 (n=59)	Достоверность, p
МПО, пкмоль/л	192±35	281,1±42	0,046
hsCRP, г/л	2,73±1,27	4,1±3,4	0,002
Тропонин I, нг/мл	0,01±0,02	0,08±0,02	0,023

Таблица 3. Исходные показатели общего количества и среднего диаметра тромбоцитов, определяемых в общем анализе крови у обследуемых лиц

Показатель	ПГ 1 (n=65)	ПГ 2 (n=59)	Достоверность, p
PLT, 109/л	227±62,1	194±53,3	0,0065
MPV, fl	9,2±0,88	9,8±0,8	0,048

Количество тромбоцитов в крови пациентов с нестабильной стенокардией из ПГ1 составило 227*109/л и достоверно отличалось от числа тромбоцитов у лиц ПГ2 (194*109/л) (p=0,0065). Показатель MPV (средний объем тромбоцита, определенный в общем анализе крови) в ПГ1 составил 9,2 fl, в ПГ2 – 9,8 fl, что превышает (как в ПГ1, так и в ПГ2) нормальный показатель для лиц с хронической ИБС и подтверждает тот факт, что большие тромбоциты более активные и являются независимым фактором тромбогенного риска и развития повторных коронарных событий (табл. 3).

Анализируя данные коагулограммы, необходимо отметить, что лица с развитием сердечно-сосудистых осложнений за двухлетний период наблюдения отличались достоверным увеличением исходного уровня фибриногена и Д-димеров (p=0,0048 и p=0,001, соответственно), что свидетельствует о большей активности системы плазменного гемостаза у пациентов из данной подгруппы и отражает процессы как образования фибрина, так и его лизиса. Повышенный уровень Д-димера свидетельствует постфактум о том, что отложение фибриновых нитей уже случилось и в данный момент идет процесс их фибринолиза, но этот тест не может ничего сказать о повышенной предрасположенности к тромбообразованию на момент выполнения анализа (табл. 4).

Необходимо отметить, что лица с неблагоприятным течением заболевания также характеризовались достовер-

но большим уровнем эндогенного потенциала тромбина (1843,34±49,18 нМ*мин против 1483,15±43,66 нМ*мин) (p=0,002), пиковой концентрации тромбина (302,5±19,2 нМ против 266,9±25,15 нМ) (p=0,001) и временем достижения пиковой концентрации (7,36±0,2 мин против 7,04±0,8 мин) (p=0,04), что свидетельствует об активации свертывающего потенциала крови в данной подгруппе лиц и недостаточным эффектом проводимой антиагрегантной терапии.

Пациенты с нестабильной стенокардией характеризовались исходно повышенной активацией тромбоцитов (как в ПГ1, так и в ПГ2), что подтверждают тесты на агрегометре Мультиплет с различными индукторами. По показателям агрегатограмм, полученных при выписке, отмечалось достоверное снижение агрегации тромбоцитов в сравнении с исходными величинами, однако у лиц с неблагоприятными исходами (ПГ2) в отличие от пациентов ПГ1 наблюдался недостаточный антиагрегантный эффект аспирина в дозе 75 мг и клопидогрела 75 мг (табл. 5).

Повышенная активность тромбоцитов может быть обусловлена снижением чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу при обострении ИБС, а соответственно необходимостью более интенсивной антитромбоцитарной терапии у данной категории лиц с выполнением динамического контроля за адекватностью ответа.

По результатам проточной цитометрии у большинства об-

Таблица 4. Исходные основные показатели коагулограммы в подгруппах наблюдения

Показатель	ПГ1 (n=65)	ПГ2 (n=59)	Достоверность, p
Фибриноген, г/л	3,5±0,62	4,4±0,6	0,0048
AT III, %	104,2±2,64	94,2±4,18	0,169
Д-димеры, нг/мл	0,39±0,15	0,64±0,17	0,001

Таблица 5. Показатели импедансной агрегатограммы у обследуемых лиц при выписке

Показатель	Площадь под кривой (AUC)		Агрегация (AU)		Скорость агрегации (AU/min)	
	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2
ASPI-test	36±3,8	45±6,4*	98±6,9	114±12,3	10,4±2,1	12±3,4
ADP-test	40±4,1	49±2,8*	102±19,7	106±21,5	10±4,6	12,6±4,2
TRAP-test	98±16,5	112±21,3*	148±21,7	154±14,7	19±2,8	22±6,1

* - Достоверность $p > 0,05$.

следуемых лиц на фоне антиагрегантной терапии отмечалось подавление активационной способности тромбоцитов, при этом количество CD62P положительных клеток не превышало норму и составило 4,0% (от 1,2% до 8,7%). У 22 пациентов с неблагоприятными исходами количество CD62P положительных клеток составило в среднем 17,4% (от 10,4 до 28,5%), что свидетельствовало об увеличении активности рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и экспрессии р-селектина, несмотря на прием двойной антиагрегантной терапии. После индукции тромбоцитов с помощью АДФ количество CD62P положительных клеток увеличилось, и составило в среднем 21% у лиц из ПГ1 и 51,4% у пациентов из ПГ2 (от 22,9% до 71,5%). Количество активированных тромбоцитов, определенных методом проточной цитометрии, тесно коррелировало с данными агрегатограмм (ADP-тест), полученных на агрегометре Multiplate ($r=0,61$), а также с клиническими исходами ($r=0,52$). Оценка агрегации тромбоцитов методом индуцированной проточной цитометрии подтвердила диагностическую эффективность метода импедансной агрегатометрии (Multiplate) для выявления лиц с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема двойной антиагрегантной терапии.

В нашем исследовании выявлена достоверная корреля-

ционная связь между развитием неблагоприятных исходов и такими лабораторными показателями, как: ASPI-тест ($r=0,54$; $p=0,01$), ADP-тест ($r=0,56$; $p=0,001$), определенными при выписке, исходным уровнем тромбина ($r=0,5$; $p=0,0001$), показателем MPV ($r=0,048=0,005$), уровнем тропонина I ($r=0,47$; $p=0,041$), миелопероксидазы ($r=0,44$; $p=0,03$) и hsC-реактивным белком ($r=0,41$; $p=0,032$) (табл. 6). Полученные результаты свидетельствуют о взаимодействующем влиянии активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза на неблагоприятные исходы нестабильной стенокардии. Существенную роль при этом может играть повышенная остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема стандартных доз аспирина и клопидогрела.

Методом логистической регрессии путем поиска точек разделения, выявлены лабораторные диагностические критерии, связанные с развитием повторных кардиоваскулярных событий: пороговые значения величин, характеризующих агрегационную способность тромбоцитов AUC ASPI-теста >52 U (чувствительность – 62%, специфичность – 76%) и AUC ADP-теста >60 U (чувствительность – 85%, специфичность – 79%), а также размер тромбоцита – MPV в OAK $>9,6$ fl (чувствительность – 60%, специфичность – 82%); биомаркеры сосудистого

Таблица 6. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией

Исходный показатель	Козффициент корреляции Спирмена (r)	p
ASPI-тест	0,54	0,01
ADP-тест	0,56	0,001
TRAP-тест	0,46	0,01
Уровень тромбина, нМ	0,5;	0,0001
MPV, fl	0,48	0,005
Уровень тропонина, нг/мл	0,47	0,041
Миелопероксидаза, пмоль/л	0,6	0,0001
hsCPB, г/л	0,41	0,032

Таблица 7. Пороговые значения диагностических критериев резистентности к антиагрегантам, связанных с развитием повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НС

Предиктор риска	Пороговое значение	Ч	С	p
ASPI- тест (AUC)	>52	62	76	0,0006
ADP- тест (AUC)	>60	85	79	0,0007
Уровень тромбина (пиковая конц.), нМ	$\geq 294,5$	73	86	0,001
MPV, fl	$>9,6$	60	82	0,001
hsТропонин I, нг/мл	$>0,07$	76	72	0,003
hsCPB, г/л	$>3,8$	52	73	0,0038
Миелопероксидаза, пмоль/л	>316	94	79,2	0,0001

Таблица 8. Клинические исходы наблюдения лиц, резистентных к антиагрегантам (за 2 года)

Осложнения	Пациенты, чувствительные к антиагрегантам (n=78)	Пациенты, резистентные к антиагрегантам (n=46)
Возвратная НС, количество случаев	21 (26,9%)	25 (54,3%)*
ИМ, количество случаев	1 (1,3%)	3 (6,5%)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, количество случаев	1 (1,3%)	3 (6,5%)
КШ по неотложным показаниям, количество случаев	3 (4,3%)	6 (13%)
Экстренное стентирование КА, количество случаев	10 (12,8%)	27 (58,7%)*
Летальность, количество случаев	1 (1,3%)	4 (8,7%)

* - достоверность ($p < 0,05$)

Таблица 9. Пороговые значения показателей для скринингового метода оценки риска развития повторных коронарных событий у пациентов с НС

Предикторы риска	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	Достоверность	+ОП	-ОП
ASPI-тест (AUC)	>52	80	90	0,002	4,5	0,17
ADP-тест (AUC)	>60	86	94	0,001	2,38	0,62
MPV, fl	>9,6	60	89	0,024	4,87	0,53

гемостаза: МПО >316 пмоль/л (чувствительность – 94%, специфичность – 79,2%), hsCRP >3,8 г/л (чувствительность – 52%, специфичность – 73%) и плазменного гемостаза – пиковая концентрация тромбина $\geq 294,5$ Нм (чувствительность – 73%, специфичность – 86%), а также уровень тропонина I >0,07 нг/мл (чувствительность – 76%, специфичность – 72%) (табл. 7).

Выявленные пороговые значения критериев резистентности отражают не только снижение чувствительности к дезагрегантам, но и активацию сосудистого, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также воспалительную активность патологического процесса, что указывает на нестабильность течения ИБС на фоне приема стандартных доз аспирина и клопидогрела.

Среди лиц, включенных в исследование, выявлено, что у 15 (12%) пациентов регистрировалось снижение чувствительности к аспирину в стандартной дозе 75 мг, у 23 пациентов (18,5%) – к клопидогрелу 75 мг и у 8 лиц (6,5%) – к аспирину и клопидогрелу.

Таким образом, в нашем исследовании оказались чувствительными к антиагрегантам 78 (63%) пациентов, а резистентными – 46 (37%) пациентов. У лиц, резистентных к аспирину и клопидогрелу, рецидивов коронарных событий наблюдалось значительно больше, чем у чувствительных к антиагрегантам пациентов (табл. 8).

Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии высокой остаточной реактивности тромбоцитов на клинические исходы у лиц с нестабильной стенокардией. Исходя из этого, на основе выявленных пороговых значений лабораторных критериев нами разработана прогностическая модель для скринингового метода оценки риска развития повторных коронарных событий на амбулаторном этапе наблюдения у лиц, перенесших нестабильную стенокардию. В скрининговую модель были включены критерии активности тромбоцитарного звена гемостаза, включающие показатель AUC ASPI-теста, AUC ADP-теста, а также MPV. Их пороговые значения представлены в таблице 9.

В точке разделения (максимальная специфичность) >0,586, операционные характеристики для лабораторных предикто-

ров развития неблагоприятных исходов у пациентов с НС составили: специфичность – 94%, чувствительность – 88%.

Формула расчета прогноза развития неблагоприятных исходов (для скрининга):

$$1) \text{logit } p = 17,8248 - 0,4570 * X1 + 0,9446 * X2 + 0,6592 * X3,$$

где X1 – AUC для ASPI-теста, X2 – AUC для ADP-теста, X3 – MPV

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов является доказанным фактором повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Оптимальные пороговые значения для определения высокого риска тромбообразования могут зависеть от клинической ситуации и до сих пор остаются предметом изучения.

Остаточную реактивность тромбоцитов можно измерять различными методами (проточной цитофлуориметрией или VASP, методом оптической агрегатометрии, который используется в приборе VerifyNow, методом импедансной агрегатометрии – Multiplate и др.). Общего подхода по выбору метода исследования и критериев неэффективности лечения нет. В нашем исследовании определение функции тромбоцитов проводили методом импедансной агрегатометрии Multiplate.

По литературным данным для пациента, принимающего клопидогрел, показатель AUC должен быть ниже 46 U, а для пациента, принимающего аспирин – менее 40 U, чего мы не наблюдаем при анализе агрегатограмм у пациентов с неблагоприятными исходами заболевания в нашем исследовании, что можно связать с недостаточной эффективностью стандартной антиагрегантной терапии и нестабильностью течения ИБС.

В ходе исследования установлено, что при наличии резистентности к аспирину и клопидогрелу более, чем в 2,5 [ДИ 1,9; 2,8] раза возрастает относительный риск развития ишемических осложнений в будущем (смерть, ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, возвратная стенокардия), несмотря на проводимую стандартную антитромботическую терапию.

В ходе проведенных исследований разработаны независимые предикторы риска развития повторных коронарных событий для пациентов с нестабильной стенокардией: пороговые значения для оценки агрегационной способности тромбоцитов на анализаторе Мультиплет-ASPI-тест AUC >52 U, ADP-тест AUC >60 U; пиковая концентрация тромбина $\geq 294,5$ нМ, размер тромбоцита – MPV в ОАК >9,6 fl, МПО >316 пмоль/л, hsCRP >3,8 г/л, а также уровень тропонина I >0,07 нг/мл.

Исходя из этого, нами разработана скрининговая модель развития неблагоприятных исходов у лиц с нестабильной стенокардией, основанная на диагностических критериях высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема АСК и клопидогрела: ASPI-тест AUC >52 U (чувствительность 80%, специфичность – 90%), ADP-тест AUC >60 U (чувствительность 86%, специфичность 94%), а также показателе MPV $\geq 9,6$ fl (чувствительность 60%, специфичность 89%).

Разработанную модель, отражающую активность тромбоцитарного звена гемостаза можно использовать как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения для выявления лиц с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов с целью прогнозирования повторных коронарных событий, а также для мониторинга и коррекции дезагрегантной терапии у лиц высокого тромбогенного риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shantsila E., Lip G.Y. Variability of response to antiplatelet therapy: what should we do next? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 23, N 1. P. 19-22.
2. Frere C., Cuisset T., Quilici J. et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98, N 4. P. 838-843.
3. Lee P.Y., Chen W.H., Ng W. et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118, N 7. P. 723-727.
4. Вельков В.В. С-реактивный белок: новые возможности для тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятными и неблагоприятными исходами // *Кардиология.* 2002. №9. С. 4-11. / Vel'kov V.V. S-reaktivnyj belok: novye vozmozhnosti dlja trombocitov i funkcional'noe sostojanie jendotelija u bol'nyh s nestabil'noj stenokardiej s blagoprijatnymi i neblagoprijatnymi ishodami // *Kardiologija.* 2002. №9. S. 4-11.
5. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1, N 8. P. 1710-1713.
6. Fox K.A., Cokkinos D.V., Deckers J. et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Network for Acute Coronary Treatment. Eur. Heart. J.* 2000. Vol. 21, N 17. P. 1440-1449.
7. Chen W.H., Lee P.Y., Ng W. et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43, N 6. P. 1122-1126.
8. Ari H., Ozkan H., Karacinar A. et al. The Effect of high dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 157, N 3. P. 374-380.
9. Straub N., Beivers A., Lenk E. et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 111, N 2. P. 290-299.
10. Stone G.W., Witzensichler B., Weisz G. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013. Vol. 382, N 9892. P. 614-623.
11. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011. Vol. 305, N 11. P. 1097-1105.
12. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomised trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59, N 24. P. 2159-2164.
13. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; 11(1):85–91. / Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Ocenka agregacii trombocitov v klinicheskoj praktike. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii* 2015; 11(1):85–91.