

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ, В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.И. Гринштейн^{1*}, А.А. Косинова¹, И.Ю. Гринштейн¹, А.В. Ковалев²,
В.Г. Суховольский², А.А. Савченко¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук. 660036, Красноярск, ул. Академгородок, 50/38

Цель. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов со стабильной стенокардией чувствительных или резистентных к ацетилсалициловой кислоте (АСК) до и после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включены 60 больных стабильной стенокардией II-IV функционального класса, подвергшихся КШ. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначали АСК в дозе 100 мг в кишечнорастворимой форме. Для определения чувствительности к АСК за сутки до КШ и на 1-е и 10-е сутки после КШ с помощью оптического агрегометра изучена агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ 5 мМ) и арахидоновой кислотой (1 мМ) до и после их инкубации с АСК *in vitro*. Также изучены диэлектрические свойства крови и ее компонентов с помощью оригинального Фурье-спектрометра.

Результаты. Частота резистентности к АСК составила 26,7%. У резистентных к АСК пациентов по сравнению с чувствительными к АСК больными чаще назначались селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (44% против 17%, соответственно, $p < 0,05$) после КШ, наблюдался более высокий уровень креатинина крови на 1-е сут после КШ ($153,7 \pm 49,9$ ммоль/л против $115,3 \pm 29$ ммоль/л, соответственно, $p = 0,028$), отмечались очень высокие показатели СОЭ на 10 сут после КШ ($80,625 \pm 21,3$ мм/час против $54,6 \pm 26,5$ мм/час, соответственно, $p = 0,028$). 33% пациентов были резистентными к кишечнорастворимой форме АСК на фоне 10-ти дневной терапии после КШ, однако в инкубационной пробе тромбоцитов с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой была низкой, что указывает на сниженную биодоступность кишечнорастворимой формы АСК. У 12,5% резистентных к АСК пациентов диагностировалась «транзиторная» резистентность к АСК на 1-е сут после КШ, обусловленная искусственным кровообращением.

Выявлены достоверные различия диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов в группах резистентных и чувствительных к АСК пациентов на 10 сут после КШ.

Заключение. Условия искусственного кровообращения, ингибиторы циклооксигеназы-2, почечная дисфункция, воспалительный ответ – возможные причины резистентности к АСК после КШ. Установлены изменения диэлектрических параметров крови и тромбоцитов у резистентных к АСК пациентов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, резистентность, стенокардия, диэлектрические свойства крови, коронарное шунтирование.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):265-271

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271>

Clinical and laboratory characteristics of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in perioperative period of coronary artery bypass graft: results of an open prospective study

Yu.I. Grinshtein^{1*}, A.A. Kosinova¹, I.Yu. Grinshtein¹, A.V. Kovalev², V.G. Sukhovolskiy², A.A. Savchenko¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenevsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Akademgorodok ul. 50/38, Krasnoyarsk, 660036 Russia

Aim. To study the clinical and laboratory characteristics of patients with stable angina that are sensitive or resistant to acetylsalicylic acid (ASA) before and after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. Patients ($n=60$) with stable angina III-IV functional class, undergoing CABG, were included into the study. In the first postoperative day all patients started to take ASA in enteric form at a dose of 100 mg. To determine the sensitivity to ASA platelet aggregation induced by adenosine diphosphate (ADP 5 μ M) and arachidonic acid (1 mM) before and after incubation with ASA *in vitro* was studied one day before CABG and at the 1st and 10th days after CABG using an optical aggregometer. Dielectric properties of blood and its components were also studied with the original Fourier spectrometer.

Results. The ASA-resistance rate was 26.7%. The ASA-resistant patients as compared with ASA-sensitive patients more often received selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors (44% vs. 17%, respectively, $p < 0.05$) after CABG. They had higher serum creatinine levels at the 1st day after CABG (153.7 ± 49.9 mmol/L vs 115.3 ± 29 mmol/L, respectively, $p = 0.028$), and very high erythrocyte sedimentation rate at 10th day after CABG (80.625 ± 21.3 mm/h vs 54.6 ± 26.5 mm/h; respectively, $p = 0.028$). 33% of patients had resistance to enteric form of ASA during 10-day therapy after CABG, however, platelet aggregation induced by arachidonic acid was low in *in vitro* platelet incubation with ASA. This points at decreased bioavailability of enteric forms of ASA. "Transient" ASA-resistance was detected in 12.5% of ASA-resistant patients on the 1st day after CABG due to cardiopulmonary bypass. Significant differences in the dielectric characteristics of blood and platelets were found in the groups of ASA-resistant and ASA-sensitive patients 10 days after CABG.

Conclusion. Cardiopulmonary bypass, COX-2 inhibitors, renal dysfunction, the inflammatory response, may be possible reasons of the ASA-resistance after CABG. Changes in dielectric parameters of blood and platelets were found in the ASA-resistant patients.

Keywords: acetylsalicylic acid, resistance, angina, dielectric properties of blood, coronary artery bypass graft.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(3):265-271

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-3-265-271>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grinshtein.yi@mail.ru

Сведения об авторах:

Гринштейн Юрий Исаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Косинова Александра Александровна – аспирант той же кафедры
Гринштейн Игорь Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования того же университета

Ковалев Антон Владимирович – к.т.н., н.с. Международного научного центра исследования экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра СО РАН
Суховольский Владислав Григорьевич – д.м.н., профессор того же центра

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

В кардиологической клинике по-прежнему остается актуальной проблема ранних и поздних тромбозов венозных и маммарных шунтов, неблагоприятных тромботических событий после коронарного шунтирования (КШ). В большом исследовании Gasevic D. et al., включавшем 6416 пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ), среди тех, кому было выполнено КШ, летальный исход наступил на 30 сут у 4,7% китайских, 2,2% южноазиатских и 4,1% белокожих пациентов [1]. По другим данным до 40% пациентов имеют асимптомные, а 3,4% – симптомные окклюзии шунтов спустя 1 год после КШ. Уровень смертности при асимптомных окклюзиях достигает 9% [2].

Известно, что недостаточный эффект при лечении препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрелом в виде высокой реактивности тромбоцитов является одним из факторов риска возникновения тромботических событий [3]. В исследовании Poston et al. была обнаружена связь между недостаточным ответом на АСК и несостоятельностью шунтов на 5 сут после коронарного шунтирования [4]. В данном исследовании резистентность к АСК среди пациентов с тромбозом шунтов имела место у 45% пациентов, а у пациентов с проходимыми шунтами – 20% ($p < 0,05$).

Резистентность к аспирину, определенная методом оптической агрегатометрии, наблюдается в 9-22% случаев [5-7]. В настоящее время нет однозначного мнения о необходимости применения тестов агрегационной активности в выявлении пациентов с высоким риском тромбозов и индивидуализации терапии [8]. Это объясняется тем, что имеющиеся тесты не стандартизированы, результаты некоторых тестов не коррелируют между собой. Также отсутствуют общепринятые маркеры резистентности тромбоцитов к дезагрегантам, и, в частности, к АСК. Поэтому важное прикладное значение представляет изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов, не отвечающих на терапию АСК, а также поиск методов определения недостаточного ответа тромбоцитов на дезагреганты для оценки эффекта антитромбоцитарной терапии и ее возможной коррекции.

Цель работы. Изучить клинико-лабораторные характеристики пациентов со стабильной стенокардией, чувствительных или резистентных к АСК, до и после КШ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. Дизайн проспективного исследования схематично представлен на рис. 1.

Критерии включения: стабильная стенокардия II-IV функционального класса с инфарктом миокарда или без такового; атеросклероз коронарных артерий, подтвержденный коронарной ангиографией; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки в стадии обострения; непереносимость АСК.

После скринингового обследования (клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография, коронарная ангиография) с учетом критериев включения и исключения в исследование включено 60 пациентов (51 мужчина и 9 женщин) с II-IV функциональным (ФК) классом стенокардии напряжения согласно Канадской классификации, в возрасте от 36 до 76 лет (средний возраст $61 \pm 8,3$ года), с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Пациентам выполнялось аорто/мамарокоронарное шунтирование (57 пациентам – в условиях искусственного кровообращения, 3 пациентам – на работающем сердце).

Пациенты находились на терапии дезагрегантами, β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами. Пациенты прекращали прием дезагрегантов до КШ минимум за 5 сут. В послеоперационном периоде с первых сут всем пациентам назначалось 100 мг кишечнорастворимой формы АСК.

Всем пациентам выполнялся развернутый и биохимический анализ крови, анализ крови на гемостаз (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, фибриноген), липидный спектр крови. Данные исследования выполнены до АКШ, на 1-е и 10-е сут после КШ (рис. 1).

Кроме того, до оперативного лечения (первая точка наблюдения) определялась агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой (1мМ) на агрегометре Chronolog 490, США, а после инкубации с АСК [чистая субстанция АСК ($\geq 99,0\%$, A5376 SIGMA ALDRICH)] *in vitro* в течение 2 мин при температуре 37°C для прогнозирования резистентности к последней. Затем агрегация тромбоцитов изучалась на 1 и 10 сут с арахидоновой кислотой до и после инкубации с АСК *in vitro* (вторая и третья точка наблюдения) на дезагрегантной терапии после КШ. По данным оптической агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой все пациенты были разделены на 2 группы: 44 пациента включены в группу чувствительных к ацетилсалициловой кислоте – АЧ (73,3%) и 16 пациентов в группу резистентных к АСК – АР (26,7%). Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой более 20% (недостаточный ответ тромбоцитов, согласно инструкции к индуктору разработанному «НПО Ренам») хотя бы в одной точке наблюдения: при инкубации с АСК *in vitro* до приема или на фоне применения дезагрегантов. Также в динамике определялась агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом (АДФ – 5 μM).

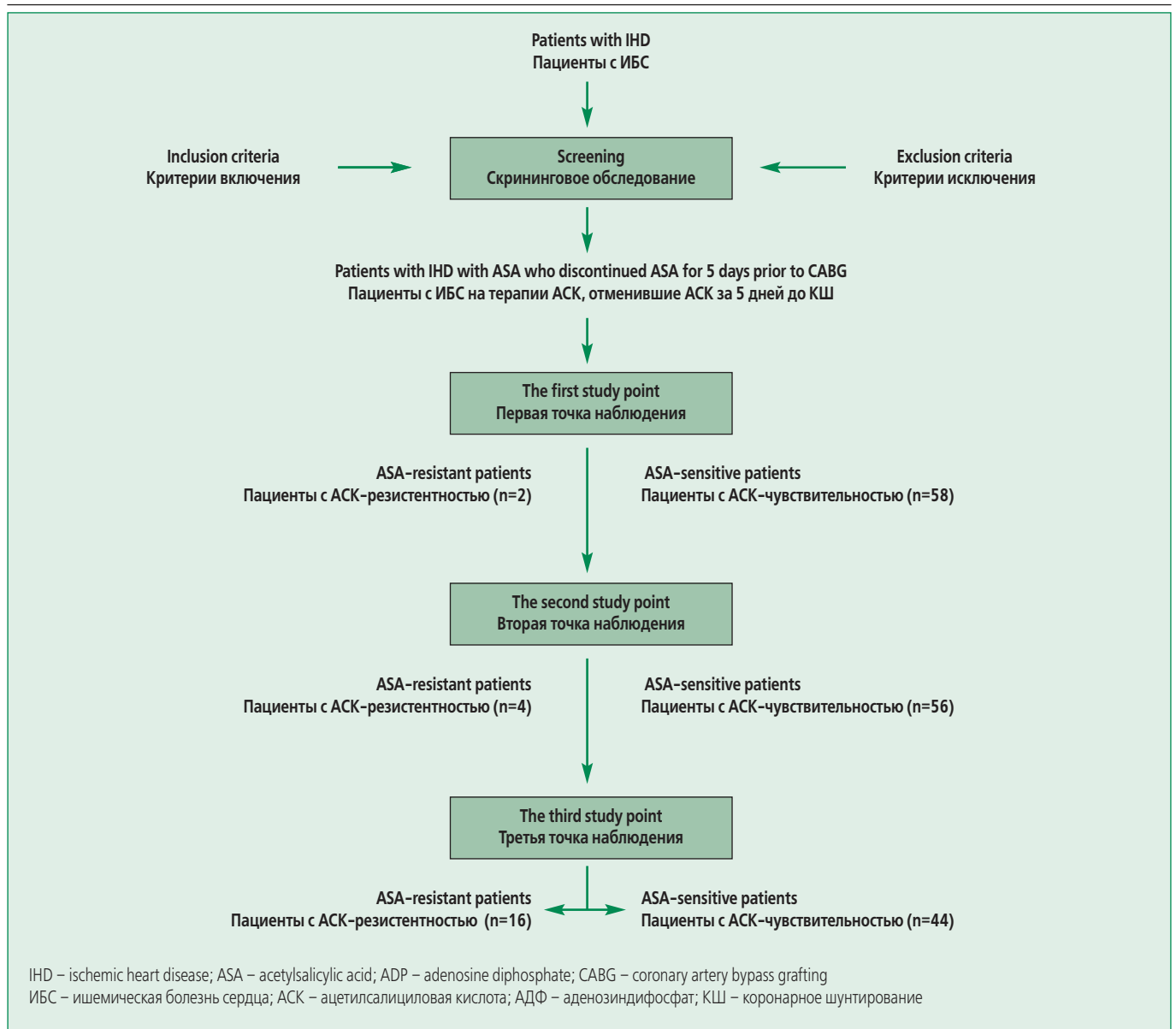


Figure 1. Study Design
Рисунок 1. Дизайн исследования

Исследовались диэлектрические характеристики крови, плазмы крови, эритроцитов, тромбоцитов на диэлектрическом импульсном Фурье-спектрометре. У пациентов забиралась кровь из кубитальной вены в объеме 8,0 мл в 2 пластиковых вакутейнера по 4 мл с 3,2% цитратом натрия. Из первого образца крови получали эритроцитарную взвесь (осадок со дна пробирки) и отмытые тромбоциты по методу Савченко Е.А. и соавт. [7] для определения диэлектрической активности. Из второго образца изучалась цельная кровь (до центрифугирования) методом диэлектрической спектроскопии.

Фурье-спектроскопия отличается быстрым определением параметров биологического материала в широком диапазоне частот и автоматической обработкой полученных результатов, что позволяет оценить такие

биофизические свойства клетки, как проводимость мембран и цитоплазмы клеток, ее микроокружения, и информирует о морфологии, физиологическом состоянии и жизнеспособности клеток [9].

Пропуская через образец крови короткий импульс тока с последующей регистрацией функции спада поляризации образца, автоматически выполнялось Фурье-преобразование этой функции и расчет параметров импеданс-годографов в диапазоне частот 0,1 кГц-125 кГц. Диэлектрические характеристики крови были описаны с помощью трех, так называемых, «коуловских» параметров (r_0 , x_0 , y_0) (где r – радиус полуокружности, а x и y – координаты центра полуокружности импеданс-годографа) [10].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и

принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании.

Статистическая обработка данных. Описательные статистики представлены как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая величина вариационного ряда, SD – стандартное отклонение. Значимость различий между двумя независимыми выборками оценивалась по критерию Манна-Уитни ($n_1=44$, $n_2=16$). Достоверность отличия качественных признаков оценивалась с помощью χ^2 -теста. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 17.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-анамнестических и лабораторных характеристик пациентов не наблюдалось значимых отличий между группами АР и АЧ по возрасту, полу, наличию постинфарктного кардиосклероза, уровню

гемоглобина, форменных элементов крови, уровня тощакового сахара крови, креатинина, показателей липидного спектра до КШ. Резистентные к АСК пациенты чаще имели сахарный диабет (37,5% против 13,6%) и являлись курильщиками (56,2% против 38,6%), но данные отличия оказались не значимыми (табл. 1).

Частота резистентности к АСК составляла 26,7%, учитывая данные изучения агрегации тромбоцитов как до, так и после КШ. Из них у 20% АР-пациентов резистентность, определенная до КШ, сохраняется на 10-е сут терапии АСК. 80% АР-пациентов до КШ по данным оптической агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой *in vitro* были чувствительными к препарату, но в силу ряда факторов в послеоперационном периоде приобрели резистентность к терапии АСК. Так у 12,5% АР-пациентов диагностировалась «транзиторная» АР на 1-е сут после КШ, отсутствующая на 10 сут после операции.

У пациентов, резистентных к АСК, в послеоперационном периоде чаще назначались нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) из группы ингибиторов ЦОГ-2 (44% в группе АР против 17% в группе АЧ; $p < 0,05$) в связи с наличием выпота в плевральной и/или перикардальной полостях.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients according to the presence of ASA-resistance

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия резистентности к АСК

Параметр	Резистентные к АСК пациенты (n=16)	Чувствительные к АСК пациенты (n=44)	p
Возраст, лет	60,5±10,7	61,5±8,4	0,617
Мужской пол, n (%)	13 (92)	36 (81)	0,750
Курение, n (%)	9 (56,2)	17 (38,6)	0,591
Сахарный диабет, n (%)	6 (37,5)	6 (13,6)	0,678
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (62,5)	27 (61,3)	0,602
Фракция выброса, %	50,7±5,44	49,2±8,5	0,566
Лабораторные показатели до коронарного шунтирования:			
Гемоглобин, г/л	141,3±29,9	144,2±29,9	0,333
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	243,4±62,6	236,7±47,01	0,127
Глюкоза крови, ммоль/л	6,6±1,6	6,7±1,3	0,914
Креатинин, ммоль/л	107,2±24,3	108,3±24,3	0,850
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,6	5,5±1,7	0,499
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,5	1,3±0,5	0,971
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,6	3,6±1,7	0,428
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±1,02	0,810
АЧТВ, сек.	27,9±4,6	28,3±2,96	0,914
Протромбиновое время, сек	14,4±11,2	15,8±13,8	0,304
Фибриноген, г/л	2,9±0,6	3,0±0,6	0,254
Продолжительность ИК, мин	78,04±44,7	82,03±49,2	0,869
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ИК – искусственное кровообращение			

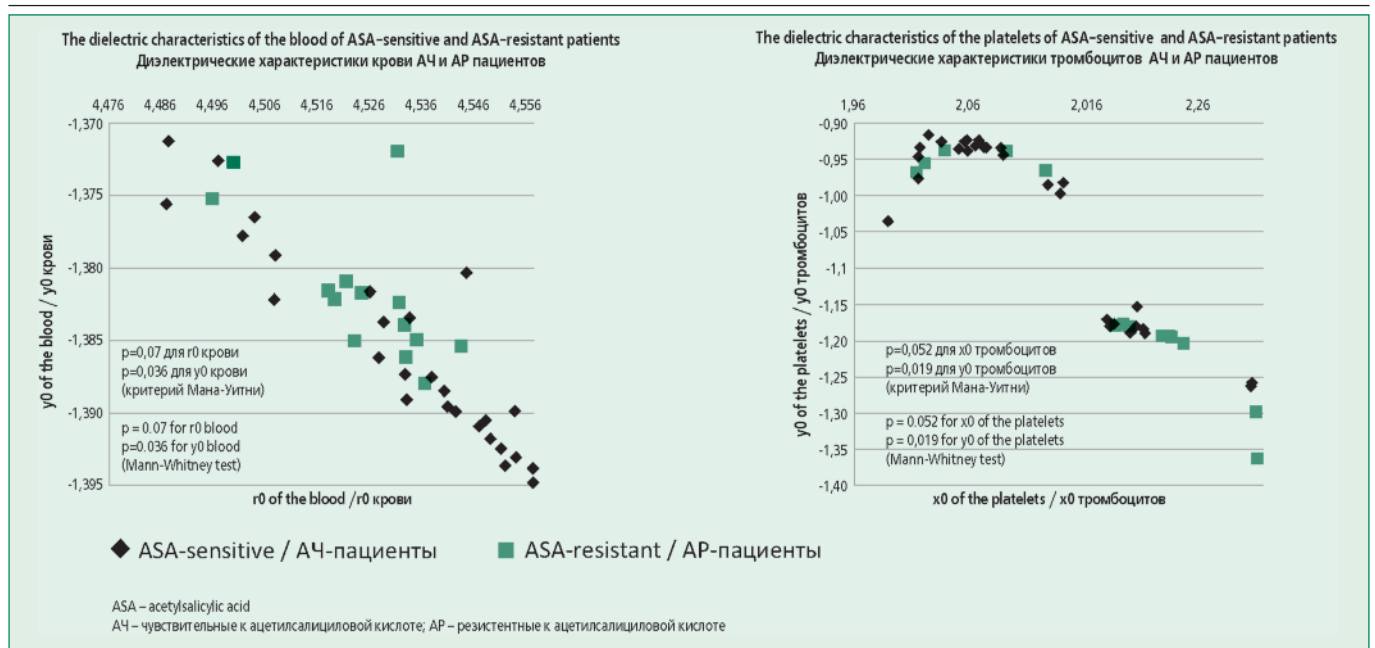


Figure 2. The dielectric characteristics of blood and platelet-sensitive and resistant to aspirin patients 10 days after coronary artery bypass grafting
Рисунок 2. Диэлектрические характеристики крови и тромбоцитов чувствительных и резистентных к ацетилсалициловой кислоте пациентов на 10 сут после аортокоронарного шунтирования

При сравнении АР и АЧ пациентов, не принимающих НПВС, выявлено значимое отличие по уровню креатинина на 1-е сут после КШ ($115,3 \pm 29$ ммоль/л в группе АЧ против $153,7 \pm 49,9$ ммоль/л в группе АР; $p=0,028$). Уровень СОЭ на 10 сут после операции составлял $54,6 \pm 26,5$ мм/час в группе чувствительных против $80,625 \pm 21,3$ мм/час в группе резистентных пациентов ($p=0,028$). Также установлено, что на фоне 10-ти дневной терапии АСК у 33% пациентов, резистентных к АСК (агрегация с арахидоновой кислотой $>20\%$ на фоне приема АСК), после инкубации с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляла уже $<20\%$.

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была значимо выше в группе резистентных к АСК пациентов в сравнении с группой чувствительных на 10 сут терапии АСК ($62 \pm 25\%$ против $46 \pm 15\%$; $p=0,026$). Это говорит о косвенном влиянии АСК на агрегацию, опосредованную через АДФ-рецепторы.

Для оценки морфо-функционального состояния тромбоцитов у АР и АЧ-пациентов изучены диэлектрические параметры кровяных пластинок, а также цельной крови. При стабильной стенокардии напряжения II-IV ФК диэлектрические характеристики крови изменяются в достаточно малом диапазоне значений – коэффициент вариации 0,6% - 10,8%.

Выявлена значимость отличий между исследуемыми группами АР и АЧ-пациентов по диэлектрическим параметрам крови и тромбоцитов на 10 сут после операции, когда у 87,5% АР пациентов наблюдался не-

достаточный ответ на АСК. Значимо различались между группами АЧ и АР пациентов такие диэлектрические параметры как Y_0 крови: $-1,377 \pm 0,049$ против $-1,382 \pm 0,005$ ($p=0,036$); X_0 тромбоцитов: $2,113 \pm 0,088$ против $2,173 \pm 0,099$ ($p=0,049$); Y_0 тромбоцитов: $-1,031 \pm 0,122$ против $-1,125 \pm 0,142$ ($p=0,014$). Также имеется тенденция к различию для R_0 крови ($4,529 \pm 0,0258$ против $4,524 \pm 0,013$; $p=0,070$) и R_0 тромбоцитов ($4,079 \pm 0,201$ против $3,933 \pm 0,242$; $p=0,055$) и X_0 крови ($1,931 \pm 0,009$ против $1,927 \pm 0,006$; $p=0,066$; рис. 2).

Обсуждение

Вероятно, *in vitro*, при выделении тромбоцитов для определения диэлектрических характеристик происходит активация кровяных пластинок в зависимости от их начального состояния, что происходит и при АДФ-индуцированной активации тромбоцитов. При активации тромбоцитов меняется структура их мембраны, появляется больше неровностей, выпячиваний, что изменяет их диэлектрическую активность, подобно, описанной при активации лейкоцита [13].

Одним из важных результатов нашего исследования является установленная изменчивость чувствительности к АСК у одного и того же пациента в разные отрезки времени. Лишь 20% резистентных к АСК пациентов сохраняли резистентность, диагностированную *in vitro* до КШ на 10 сут терапии препаратом. В тоже время 80% пациентов приобрели резистентность в послеоперационном периоде, вероятно, обусловленную

влиянием на агрегацию тромбоцитов искусственного кровообращения, воспалительного процесса (перикардальный и плевральный выпот), нарушения функции почек, снижения биодоступности АСК. У 12,5% наблюдалась «временная» резистентность в первые сут после КШ, исчезающая на 10 сут после оперативного вмешательства, что также подтверждает роль искусственного кровообращения в изменении агрегационной активности тромбоцитов. Полученные результаты в какой-то мере могут объяснить неудачу исследований, связывающих высокую остаточную реактивность тромбоцитов на антитромбоцитарной терапии с частотой неблагоприятных сосудистых событий [14]. То есть, пациенты, определенные в начале исследования как резистентные, могли в дальнейшем оказаться чувствительными к препарату, что по результатам исследования не приводило к достижению ожидаемых конечных точек на фоне исходно прогнозируемой резистентности.

Подобные результаты были получены Wang et. al. [15] На первые сут после КШ 70,3% пациентов были чувствительными, а 29,7% – резистентными к АСК. Затем, на 4 и 10 сут после КШ наблюдалось 16,2% и 4,5% резистентных пациентов к АСК, а через 6 мес после оперативного лечения все резистентные пациенты к АСК были чувствительными к данному препарату.

Особо следует отметить, что в группе резистентных к АСК пациентов чаще назначались селективные ингибиторы ЦОГ-2 (в связи с более выраженным воспалительным ответом: выпотные плеврит и перикардит). На 1-3 сут после КШ в данной группе был повышен уровень креатинина крови, на 8-10 сут наблюдалось увеличенное СОЭ и повышенный уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Данные отличия в группе резистентных достигли уровня значимости в сравнении с группой АЧ-пациентов. Складывается впечатление, что одной из причин резистентности к АСК после КШ являются применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде.

Известно, что воздействия на ЦОГ отражаются в синтезе двух важных регуляторов гемостаза – простаноидов ТхА2 и простаглицлина. Простаглицлин является ингибитором активации тромбоцитов и вазодилатором. Клетки эндотелия сосудов способны синтезировать обе изоформы ЦОГ, что важно учитывать для кардиопротекции. Ингибиторы ЦОГ-2, не оказывая влияния на вызываемую ТхА2 агрегацию тромбоцитов, одновременно подавляют выделение простаглицлина, что может способствовать сохранению высокой остаточной реактивности тромбоцитов и, как следствие, вероятности тромбозов и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16].

Не исключено, что умеренное нарушение функции почек после искусственного кровообращения и синдром

воспаления, обусловленный операционной травмой, могут быть одной из причин транзиторной резистентности тромбоцитов к АСК. По данным исследования A. Modica и др., резистентность к аспирину в 2 раза чаще наблюдалась среди пациентов с ОКС и пневмонией по сравнению с пациентами, имеющими только ОКС – 90% против 46% [11]. По данным исследования Blann et al. среди пациентов с ИБС и почечной дисфункцией более чем в два раза чаще встречается резистентность к АСК по сравнению с пациентами с ИБС и менее выраженным поражением почек. По мнению авторов, резистентность к АСК может лежать в основе патофизиологии тромбозов при почечной дисфункции [17].

Агрегационная активность тромбоцитов зависит от биодоступности АСК. 33% пациентов были резистентными к кишечнорастворимой форме АСК на фоне 10-дневной терапии после КШ. В тоже время в инкубационной пробе тромбоцитов с АСК *in vitro* агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составляла <20%. Очевидно, что у этих пациентов была снижена биодоступность кишечнорастворимой формы АСК. Grosser T. и др. также указывают на связь между резистентностью к АСК и приемом аспирина в энтеральной оболочке [12].

Очевидно, для снижения частоты резистентности к АСК и риска тромбозов шунтов после КШ в послеоперационном периоде следует отдавать предпочтение не-селективным НПВС, а не кишечнорастворимым формам АСК. При повышенном воспалительном ответе после КШ и нарушении функции почек можно рекомендовать оценку функциональной активности тромбоцитов, а при повышенной остаточной реактивности тромбоцитов на терапии АСК возможно добавление клопидогрела.

Выявлена значимость различий диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов в группах АР и АЧ пациентов на 10 сут после КШ. Изменение диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов у пациентов, резистентных и чувствительных к АСК после КШ, вероятно, отражает как морфофункциональное состояние тромбоцитов, так и микроокружения на фоне наличия или отсутствия выраженного воспаления, терапии НПВС, нарушения функции почек после КШ.

Стоит отметить, что данное исследование имеет ограничения: небольшое число пациентов, а также не изучалось влияние резистентности к АСК на «жесткие» конечные точки.

Заключение

По данным оптической агрегации резистентность к АСК составила 26,7%. Условия искусственного кровообращения, применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 в послеоперационном периоде, почечная дисфункция, воспалительный ответ после КШ, сниженная биодоступность кишечнорастворимой формы АСК мо-

гут быть возможными причинами АР после оперативного вмешательства. У 80% она носит транзиторный характер и, вероятно, является преодолимой после устранения перечисленных причин. Значения диэлектрических характеристик крови и тромбоцитов значимо отличаются у резистентных и чувствительных к АСК пациентов, что дает надежду на дальнейшее изучение возможностей метода в диагностике резистентности к

АСК с целью коррекции антитромбоцитарной терапии и профилактики тромбозов коронарных шунтов.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Gasevic D, Khan NA, Qian H, et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting surgery in Chinese, South Asian and white patients with acute myocardial infarction: administrative data analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013; 13: 121.
2. Nathoe H. M., van Dijk D., Jansen E. W., et al. Cardiac outcome and cost-effectiveness one year after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery: Results from a randomized study // *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6): 380A.
3. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010; 160(3): 543-51.
4. Poston R., Gu J. Y., Manchio J., et al. Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005; 27(4): 584-90.
5. Liu X.-F., Cao J., Fan L., et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology* 2013; 10(1): 21-7.
6. Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, et al. The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *Int J Lab Hematol* 2011; 33(3): 305-9.
7. Grinshtein YI, Savchenko AA, Grinshtein IY, et al. Features of hemostasis, platelet metabolic activity and the frequency of aspirin resistance in patients with chronic heart failure after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya* 2008; 6: 51-6. In Russian (Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2008; 6: 51-6).
8. Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY. Antiplatelet therapy monitoring: a crisis of confidence or a search for new solutions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 6: 668-75. In Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013; (6): 668-75).
9. Baker M. J., Trevisan J., Bassan P., et al. Using Fourier transform IR spectroscopy to analyze biological materials. *Nature Protocols* 2014; 9(8):1771-91.
10. Cole KS. Theoretical and Mathematical Biology. The nerve impulse (theory and experiment). Moscow: Mir; 1968. In Russian (Коул К. С. Теоретическая и математическая биология. Нервный импульс (теория и эксперимент). М: Мир; 1968).
11. Modica A, Karlsson F, Moos T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 507-11.
12. Grosser T, Fries S, Lawson J, et al. Drug Resistance and Pseudo-resistance An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2013; 127(3): 377-85.
13. Vykoukal D. M., Gascoyne P. R. C., Vykoukal J. Dielectric characterization of complete mononuclear and polymorphonuclear blood cell subpopulations for label-free discrimination. *Integrative Biology* 2009; 1(7):477-84.
14. Collet J.-P., Cuisset T., Range G., et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(22): 2100-9.
15. Wang Z., Gao F., Men J., et al. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 41(1): 108-12.
16. Group A. R. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS clinical trials* 2006; 1(7): e33.
17. Blann A. D., Kuzniatsova N., Velu S., et al. Renal function and aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 2012; 130(3): E103-6.

Поступила: 23.02.2016

Принята в печать: 28.03.2016