

УДК [616-018.74-008.6:616-002:616-008.852]:616.12-009.72

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28

Т. П. ПРОНЬКО, В. А. СНЕЖИЦКИЙ, В. Р. ШУЛИКА

Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегационные свойства тромбоцитов и их взаимосвязи у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80
e-mail: tanya_pronko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.01.20; принята к печати 21.02.20

Резюме

Цель исследования – изучить ассоциации между маркерами эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и агрегационными свойствами тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН). **Материалы и методы.** Обследованы 100 пациентов со ССН, средний возраст – 59,2±6,9 лет, получавших двойную антиагрегационную терапию (ДАТТ) в виде ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75 мг и клопидогрела 75 мг. Полученные данные обследований (общеклинические, агрегометрии, уровень С-реактивного белка (СРБ), растворимого лиганда CD40, sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ), эндотелина-1 (ЭТ-1), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД)) проанализированы с использованием программы «Statistica 10.0». **Результаты.** Выявлено 45 % пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ (ПГ2) и 55 % с нормальным ответом (ПГ1). Уровень ЭТ-1, ФВ и СРБ был выше в ПГ2, по сравнению с ПГ1. ЭЗВД в ПГ1 – 2,4 [–8,9; 25,0] %, в ПГ2 – –8,4 [–19,2; 14,1] %, $p < 0,05$. В ПГ2 преобладали пациенты с резко выраженным нарушением функции эндотелия ($p = 0,024$ по точному тесту Фишера). **Выводы.** ДАТТ, проводимая АСК и клопидогрелем, эффективна у 55 % пациентов со ССН. У 45 % пациентов имеется недостаточный ответ на прием ДАТТ. Лабораторная резистентность к ДАТТ у пациентов со ССН многофакторна и ассоциирована с высокими уровнями СРБ, ЭТ-1, ФВ и резко выраженным нарушением ЭЗВД. Наличие резко выраженного нарушения ЭЗВД (ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,2–9,3, $p < 0,05$), повышенные значения СРБ (ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,2–6,8, $p < 0,05$) могут использоваться как критерии отбора пациентов для исследования агрегационной способности тромбоцитов.

Ключевые слова: двойная антиагрегационная терапия, агрегометрия, стабильная стенокардия, дисфункция эндотелия

Для цитирования: Пронько Т. П., Снежницкий В. А., Шулика В. Р. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегационные свойства тромбоцитов и их взаимосвязи у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(1): 22–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28.

UDC [616-018.74-008.6:616-002:616-008.852]:616.12-009.72

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28

T. P. PRONKO, V. A. SNEZHITSKIY, V. R. SHULIKA

Endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation properties and their relationship in patients with stable stenocardia

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
80 Gorkogo str., Grodno, Republic of Belarus, 230009
e-mail: tanya_pronko@mail.ru

Received 16.01.20; accepted 21.02.20

Summary

The aim of the study was to study the associations between markers of endothelial dysfunction, systemic inflammation and platelet aggregation properties in patients with stable stenocardia. **Materials and methods.** 100 patients with stable stenocardia were examined, mean age 59.2 ± 6.9 years, who received double antiplatelet therapy (DAPT) in the form of acetylsalicylic acid (ASA) 75 mg and clopidogrel 75 mg. The obtained data (general clinical, aggregometry, level of C-reactive protein (CRP), soluble CD40 ligand, sP-selectin, von Willebrand factor (VF), endothelin-1 (ET-1), forearm blood flow (FBF studies)) were analyzed using STATISTICA 10.0 programs. **Results.** 45 % of patients with an insufficient response to DAPT (SG2) and 55 % with a normal response (SG1) were identified. The level of ET-1, PV, and CRP was higher in SG2, compared to SG1. FBF in SG1 – 2.4 [–8.9; 25.0] %, in SG2 – –8.4 [–19.2; 14.1] %, $p < 0.05$. In SG2, patients with pronounced endothelial dysfunction ($p = 0.024$ according to Fisher's exact test) predominated. **Conclusions.** DAPT with ASA and clopidogrel is effective in 55 % of patients with stable stenocardia. 45 % of patients have an insufficient response to DAPT. Laboratory resistance to DAPT in patients with stable stenocardia is multifactorial and is associated with high levels of CRP, ET-1, PV and a pronounced endothelial dysfunction. The presence of a pronounced decrease of FBF (OR 3.4; 95 % CI 1.2–9.3, $p < 0.05$), elevated CRP values (OR 2.9; 95 % CI 1.2–6.8, $p < 0.05$), can be used as a criterions for selecting patients to aggregometry.

Keywords: double antiplatelet therapy, aggregometry, stable stenocardia, endothelial dysfunction

For citation: Pronko T. P., Snezhitskiy V. A., Shulika V. R. Endothelial dysfunction, systemic inflammation, platelet aggregation properties and their relationship in patients with stable stenocardia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020; 19(1): 22–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-22-28.

Введение

Согласно данным литературы [1, 2], в развитии атеротромбоза и тромботических осложнений взаимодействуют, как минимум, три функционально-структурных компонента: тромбоциты, эндотелий сосудов и ферментные системы плазмы. Тромбоциты способны вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами, образуя важную связь между воспалением и атеросклерозом [3, 4]. Процесс тромбообразования определяется и состоянием эндотелия сосудов. В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), который участвует не только в процессах релаксации и снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, но и в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, замедлении образования артериальных тромбов. В результате снижения синтеза NO эндотелий может менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный [5, 6].

Воспалительный ответ стимулирует изменения в эндотелии, вызывающие его повреждения и дисфункцию, играет важную роль на всех этапах развития атеросклероза: от момента инициации до окончательной развязки при острых сосудистых катастрофах [2, 6, 7]. Есть данные, говорящие о возможности процессов неспецифического воспаления влиять на чувствительность к антитромбоцитарным лекарственным средствам [2, 8]. Различают клиническую резистентность к антитромбоцитарным лекарственным средствам, которая подразумевает развитие тромботических осложнений у пациентов на фоне приема данных препаратов, и лабораторную резистентность – неспособность лекарственных средств подавлять агрегацию тромбоцитов, выявляемую посредством функциональных тестов [9]. Для изучения особенностей влияния дисфункции эндотелия, системного воспаления на эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогреля в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) нами было проведено исследование маркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления, агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Цель исследования – изучить ассоциации между маркерами эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и агрегационными свойствами тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 100 пациентов со ССН, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13 января 2016 г.

Критерии включения в исследование: наличие ССН, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие острого инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность III класса (ФК) по NYHA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее 180 тыс./мкл, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с постановкой стентов подвергались 89 пациентов, 11 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов. У 60 (67,4 %) пациентов стенты были с лекарственным покрытием, у 29 (32,6 %) – без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг или метопролол 50–100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл 5–20 мг или рамиприл 5–10 мг), статины (аторвастатин 10–20 мг или розувастатин 5–20 мг), АСК 75 мг, клопидогрель 75 мг, молсидомин при болях за грудиной. Часть пациентов (75 человек) получали лансопризол 30 мг.

Все исследования проводили через 14 дней после проведения ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике выполняли сбор анамнестических данных, физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию, коронароангиографию для всех пациентов, включенных в исследование. Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ)) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай).

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (*Verum Diagnostica GmbH*, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид-активатор тромбин-рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации [10, 11].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L), sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ), эндотелина-1 (ЭТ-1) проводили у 47 пациентов при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия) при помощи наборов Fine Biotech (Китай).

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) у 79 человек. В качестве информативной реографической величины оценивалось относительное изменение максимальной скорости кровотока, вызванное реактивной гиперемией на 60-й секунде, $-\Delta dz/dt$. Диагностические

Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения с различным ответом на антиагрегационную терапию

Table 1

Clinical characteristics of patients with stable stenocardia with different response to antiplatelet therapy

Показатель	ПГ1 (n=55)	ПГ2 (n=45)
Возраст, лет	59,1±7,9	59,3±5,4
Мужчины/женщины, n (%)	40 (72,7 %)/ 15 (27,3 %)	38 (84,4 %)/ 7 (15,6 %)
Продолжительность ИБС, лет	2,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 10,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (49,1 %)	22 (48,9 %)
Функциональный класс стенокардии, n (%):		
I	9 (16,4 %)	2 (4,4 %)
II	21 (38,1 %)	21 (46,7 %)
III	25 (45,5 %)	22 (48,9 %)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (I/II), n (%)	39 (70,9 %)/ 16 (29,1 %)	30 (66,7 %)/ 15 (33,3 %)
Артериальная гипертензия, n (%) / продолжительность, лет	54 (98,2 %)/ 8,5 [3,0; 15,0]	45 (100 %)/ 10,0 [5,0; 20,0]
Сахарный диабет, n (%)	8 (14,5 %)	7 (15,6 %)
Курение, n (%)	25 (45,5 %)	21 (46,7 %)
Продолжительность курения, лет	31,0±11,6	29,7±12,3
Количество сигарет в сутки	18,9±10,5	24,1±13,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±4,5	31,2±4,8
Окружность талии, см	101,3±12,1	105,1±11,5
Лица с ожирением, n	25 (45,5 %)	27 (60 %)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,9; 6,3]	5,9 [5,3; 6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,8; 6,0]	4,7 [4,2; 5,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,5]	1,9 [1,4; 2,6]
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [79,0; 104,0]	90,0 [81,6; 105,0]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ, мл/мин/1,73 м ²	73 [65,0; 85,0]	73 [61,0; 85,0]
Прием лансопризола	39 (70,9 %)	36 (80,0 %)

заключения строились следующим образом: при $\Delta dz/dt > 12\%$ – ЭЗВД не нарушена; при $\Delta dz/dt = (-2-12\%)$ – умеренно выраженное нарушение ЭЗВД; при $\Delta dz/dt = (-2-15\%)$ – выраженное нарушение ЭЗВД; при $\Delta dz/dt < -15\%$ – резко выраженное нарушение ЭЗВД [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0». Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) использовали точный тест Фишера. Проводили непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки влияния признака

применяли однофакторный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95 %-го доверительного интервала. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно инструкции работы на приборе Multiplate, при приеме АСК отрезная точка показателя АУС-агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогреля – ниже 50 U [10, 11]. При анализе агрегатограмм в нашем исследовании выявлены 45 (45 %) пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ. Из них со сниженной чувствительностью к АСК было 35 (35 %) человек, со сниженной чувствительностью к клопидогрелю – 25 (25 %) человек, со сниженным ответом к двум препаратам одновременно – 15 (15 %) человек.

Для дальнейшего анализа мы поделили пациентов на 2 подгруппы: 1-я подгруппа (ПГ1) – лица с нормальным ответом на прием ДАТТ, 2-я (ПГ2) – лица со сниженным ответом на ДАТТ (с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов). Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 2

Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Table 2

Indicators of impedance aggregometry in subgroups with different response to antiplatelet therapy

Показатель	Площадь под кривой (AUC), U	
	ПГ1	ПГ2
ASPI-test	16,0 [12,0; 22,0]	41,0 [32,0; 64,0]****
ADP-test	29,0 [22,0; 42,0]	53,0 [39,0; 67,0]****
TRAP-test	83,0 [69,0; 104,0]	101,0 [82,0; 112,0]*

* – p<0,05; **** – p<0,0001.

Таблица 3

Биохимические маркеры системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Table 3

Biochemical markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with different response to antiplatelet therapy

Показатель/подгруппа	ПГ1	ПГ2
CD40L, pg/ml (n=25/22)	172,6 [139,6; 225,7]	210,5 [171,2; 246,5]
P-селектин, нг/мл (n=25/22)	2,7 [1,2; 4,2]	1,6 [1,1; 3,5]
Эндотелин-1, пг/мл (n=25/22)	2,7 [1,8; 3,9]	3,9 [2,6; 5,1]*
Фактор Виллебранда, нг/мл (n=25/22)	155,8 [117,5; 175,7]	190,2 [157,5; 234,6]*
СРБ, мг/л (n=55/45)	3,0 [1,0; 5,0]	5,0 [2,0; 10,0]*
Фибриноген, г/л (n=55/45)	3,5 [2,6; 4,2]	3,8 [3,0; 4,3]

* – p<0,05.

Как видно из данных табл. 1, по возрасту, полу, продолжительности АГ и ИБС, по ФК классу стенокардии и сердечной недостаточности пациенты в подгруппах не отличались. Сопоставимы были биохимические показатели крови, скорость клубочковой фильтрации. Большинство пациентов на момент включения в исследование имели ССН II–III ФК, более 48 % пациентов в обеих группах перенесли в прошлом инфаркт миокарда. Обращает на себя внимание высокий процент курящих лиц и лиц с ожирением (индекс массы тела выше 30 кг/м²) в обеих исследуемых группах.

Как видно из данных табл. 2, в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ регистрировались более высокие значения как ADP-test, так и ASPI-test. Причем TRAP-test у пациентов ПГ2 был также выше, по сравнению с пациентами ПГ1 (p<0,05), что говорит об изначально высокой агрегационной активности тромбоцитов в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ. При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации слабой силы между значениями ASPI-test и полом (Rs=0,24; p<0,05) и числом выкуриваемых сигарет (Rs=0,28; p<0,05). При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации слабой силы между значениями ADP-test и индексом массы тела (Rs=0,22; p<0,05), уровнем глюкозы (Rs=0,24; p<0,05) и ассоциации средней силы между значениями ADP-test и TRAP-test (Rs=0,56; p<0,05). Не выявлено ассоциаций между значением ADP-test и приемом лансопризола.

Как видно из данных табл. 3, уровень эндотелина-1, фактора Виллебранда и СРБ был выше в группе с недостаточным ответом на ДАТТ, по сравнению с ПГ1.

При проведении корреляционного анализа выявлены слабые ассоциации между значениями ASPI-test и уровнем СРБ (Rs=0,20; p<0,05), и умеренной силы связи – между значениями ASPI-test и уровнем ЭТ-1 (Rs=0,47; p<0,001) и ФВ (Rs=0,46; p<0,01). При проведении корреляционного анализа выявлены умеренной силы ассоциации между значениями ADP-test и уровнем ЭТ-1 (Rs=0,38; p<0,01). Также выявлены умеренные ассоциации между уровнем ЭТ-1 и фибриногена (Rs=0,56; p<0,001), между уровнем ЭТ-1 и СРБ (Rs=0,32; p<0,05), уровнем ЭТ-1 и СОЭ (Rs=0,39; p<0,01), уровнем СРБ и числом выкуриваемых сигарет (Rs=0,31; p<0,05), между уровнем ФВ и CD40L (Rs=0,3; p<0,05), между уровнем CD40L и P-селектином (Rs=0,43; p<0,01).

При исследовании вазомоторной функции эндотелия показатель ЭЗВД у пациентов ПГ1 составил 2,4 [–8,9; 25,0] %, у пациентов ПГ2 – –8,4 [–19,2; 14,1] %, p<0,05. Показатели ЭЗВД в зависимости от степени выраженности дисфункции эндотелия приведены в табл. 4. При проведении корреляционного анализа выявлены умеренные ассоциации между значением ЭЗВД и наличием недостаточного ответа к ДАТТ (Rs=–0,3; p<0,05), между значением ЭЗВД и числом выкуриваемых сигарет (Rs=–0,41; p<0,05).

Степень нарушения функции эндотелия у пациентов с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Table 4

The degree of endothelial dysfunction in patients with different response to antiplatelet therapy

Степень нарушения функции эндотелия	ПГ1 (n=44)	ПГ2 (n=35)
Функция эндотелия не нарушена ($\Delta dz/dt > 12\%$)	14 (31,8 %)	9 (25,7 %)
Умеренно выраженное нарушение функции эндотелия ($12\% > \Delta dz/dt > -2\%$)	10 (22,7 %)	5 (14,3 %)
Выраженное нарушение функции эндотелия ($-2\% > \Delta dz/dt > -15\%$)	12 (27,3 %)	6 (17,1 %)
Резко выраженное нарушение функции эндотелия ($\Delta dz/dt < -15\%$)	8 (18,2 %)	15 (42,9 %)*

* – $p < 0,05$.

Как видно из данных табл. 4, в ПГ со сниженным ответом на ДАТТ преобладали пациенты с резко выраженным нарушением функции эндотелия ($p = 0,024$ по точному тесту Фишера).

При построении модели логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на ДАТТ: наличие резко выраженного нарушения ЭЗВД (ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,2–9,3, $p < 0,05$), повышенные значения СРБ (ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,2–6,8, $p < 0,05$).

Таким образом, высокая остаточная реактивность тромбоцитов у пациентов со ССН на фоне ДАТТ сопровождается дисфункцией эндотелия и системным воспалительным ответом, что свидетельствует о возможном участии данных механизмов в формировании резистентности к антитромбоцитарной терапии.

Согласно литературным данным [5, 13, 14], ведущими проявлениями эндотелиальной дисфункции являются нарушение ЭЗВД и повышение адгезивности эндотелиальной выстилки сосуда. Интактный неактивный эндотелий не взаимодействует с тромбоцитами. При повреждении эндотелиоцитов в крови повышаются уровни эндотелина-1 (ЭТ-1) и фактора Виллебранда (ФВ), что приводит к доступности эндотелиоцитов для тромбоцитов [15–17]. Поэтому повышенные уровни в крови ЭТ-1 и фактора ФВ являются важнейшим маркером альтерации эндотелия и состояния микроциркуляторного гемостаза [5, 15, 16]. Есть работы, в которых показана взаимосвязь дисфункции эндотелия с развитием как аспиринорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца [11, 18], так и резистентности к клопидогрелу [18, 19]. В нашем исследовании выявлены взаимосвязи между значениями ASPI-test и уровнями ЭТ-1 и ФВ, а также между значениями ADP-test и уровнем ЭТ-1, выявлена взаимосвязь между наличием резистентности к ДАТТ и ЭЗВД. Согласно современным данным [13], оценка вазомоторной функции эндотелия может быть методом выбора, так как отражает различные формы дисфункции эндотелия. Выявляемое у пациентов со ССН резко выраженное нарушение ЭЗВД может служить предиктором резистентности к антитромбоцитарным лекарственным средствам и методом скрининга для отбора пациентов для проведения агрегометрии.

Между процессом воспаления и гемостазом имеют место очень сложные взаимодействия, в которых тромбоциты играют центральную роль [20].

Установлено, что повышение активности тромбоцитов не только способствует образованию тромба, но является стимулятором воспалительных процессов, с одной стороны [21]. С другой стороны, существует мнение, что резистентность к антитромбоцитарным препаратам может быть опосредована системным воспалением [11, 22–24]. Активация тромбоцитов при атеротромбозе сопровождается высвобождением биологически активных соединений, одни из которых усиливают протекание тромботических процессов (тромбоксан-А₂, Р-селектин, аденозинфосфат), другие обладают провоспалительной активностью (CD-40L, тромбоспондин-1) [25, 26]. Происходит образование цепочки, в которой в ответ на появление медиаторов воспаления активируются тромбоциты и лейкоциты, выделяющие в кровоток цитокины, а те, в свою очередь, действуя на мегакариоциты, меняют тромбоцитопоз. В результате рождаются большие ретикулярные тромбоциты с повышенным содержанием прокоагулянтных факторов, высокой функциональной активностью, увеличенным содержанием внутриклеточных цитокинов, что, в конце концов, усиливает и развитие воспалительного процесса, риск тромбоза [1, 2, 27, 28].

Одним из маркеров активности сосудистого воспаления является С-реактивный белок. Было обнаружено [29], что СРБ способен индуцировать экспрессию адгезивных молекул и хемокинов на клетках эндотелия человека. Кроме того, СРБ способствует продукции моноцитами тканевого фактора [29]. Поэтому вполне возможно, что СРБ – не просто маркер воспаления и плохого прогноза, но во многом и патогенетический фактор развития атеротромбоза [30]. В нашем исследовании у пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ отмечались более высокие значения СРБ. Полученные данные поддерживают и дополняют результаты исследований, показавших, что резистентность к ДАТТ развивается на фоне активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, наличия системных воспалительных процессов и дисфункции эндотелия.

Выводы

ДАТТ, проводимая АСК и клопидогрелом, эффективна у 55 % пациентов со ССН. У 45 % пациентов имеется недостаточный ответ на прием ДАТТ. Лабораторная резистентность к ДАТТ у пациентов со ССН многофакторна и ассоциирована с высокими

уровнями СРБ, ЭТ-1, ФВ и резко выраженным нарушением ЭЗВД. Наличие резко выраженного нарушения ЭЗВД (ОШ 3,4; 95 % ДИ 1,2–9,3, $p < 0,05$), повышенные значения СРБ (ОШ 2,9; 95 % ДИ 1,2–6,8, $p < 0,05$) могут использоваться как критерии отбора пациентов для исследования агрегационной способности тромбоцитов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. *Диагностическая роль тромбоцитов и плазменных факторов крови в развитии атеротромбоза* / Л. Г. Гелис, И. А. Маркова, Е. А. Медведева, Н. А. Шибек // *Кардиология в Беларуси*. – 2012. – № 2. – С. 123–134. [Gelis LG, Markova IA, Medvedeva EA, Shibeko NA. The diagnostic role of platelets and plasma blood factors in the development of atherothrombosis. *Cardiology in Belarus*. 2012;2:123–134. (In Russ.)].
2. Громов А. А., Кручинина М. В., Шварц Я. Ш. и др. Система гемостаза и атерогенез // *Атеросклероз*. – 2016. – № 2. – С. 39–60. [Gromov AA, Kruchinina MV, Shvarts YaSh, Kruchinin VN, Rykhlytskij SV. Hemostasis system and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2016;2:39–60. (In Russ.)].
3. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;114(3):449–458. Doi: 10.1160/TH14-12-1067.
4. Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation. *Thromb Haemost*. 2016;116(4):605–612. Doi: 10.1160/TH16-04-0300.
5. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
6. Gimbrone Jr MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*. 2016;118(4):620–636. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
7. Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Demosthenous M, Marinou K, Stefanadis C. Platelet activation in atherogenesis associated with low-grade inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010;9(5):334–345. Doi: 10.2174/187152810793938035.
8. Пронько Т. П., Снежиский В. А., Шулика В. Р. Результаты факторного анализа маркеров лабораторной резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // *Неотлож. кардиология и кардиооваскуляр. риски*. – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 713–718. [Pronko TP, Snezhitskiy VA, Shulika VR. Results of factor analysis of laboratory resistance markers to acetylsalicylic acid in patients with stable angina. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2019;3(2):713–718. (In Russ.)].
9. Грацианский Н. А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // *Атеротромбоз*. – 2010. – № 1 (4). – С. 2–86. [Gratsianskiy NA. Antithrombotic therapy for coronary heart disease. Some challenges and achievements. *Atherothrombosis*. 2010;4(1):2–86. (In Russ.)].
10. Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*. 2007:1–35.
11. Bobescu E, Covaciu A, Rus H, Radoi M, Badea M, Moga SN, Benza V, Marceanu LG. Correlation of cardiovascular risk factors and biomarkers with platelet reactivity in coronary artery disease. *Am J Ther*. 2019;26(5):563–569. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000869.
12. Полонецкий Л. З., Шанцило Э. Ч., Лаханько Л. Н. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // *Мед. панорама*. – 2005. – № 7. – С. 40–43. [Polonetskij LZ, Shantsilo EhCh, Lakhan'ko LN. Study of the vasomotor function of the brachial artery endothelium using impedance technology in patients with atherosclerosis. *Medical panorama*. 2005;7:40–43. (In Russ.)].
13. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, SHiman'ski DA. Endothelial dysfunction: from private to general. Return to the “old paradigm”? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
14. Дорофиевко Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. – 2018. – № 68. – С. 107–116. [Dorofienko NN. The role of vascular endothelium in the body and universal mechanisms for changing its activity (literature review). *Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology*. 2018;68:107–116. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5b1a0351210298.18315210.
15. Соколов Е. И., Гришина Т. И., Штин С. Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // *Кардиология*. – 2013. – № 3. – С. 25–30. [Sokolov EI, Grishina TI, Shtin SR. The effect of von Willebrand factor and endothelin-1 on the formation of thrombotic status in coronary heart disease. *Cardiology*. 2013;3:25–30. (In Russ.)].
16. Веруго Я. И., Демко И. В., Петрова М. М. и др. Фактор Вилленбранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // *Сиб. мед. обозрение*. – 2014. – № 5. – С. 23–28. [Verigo YaI, Demko IV, Petrova MM, Sobko YeA, Mamayeva MG. Willenbrand factor and its role in endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Siberian Medical Review*. 2014;5:23–28. (In Russ.)].
17. Rajendran S, Chirkov YY. Platelet hyperaggregability: impaired responsiveness to nitric oxide (“platelet NO resistance”) as a therapeutic target. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(3):193–203. Doi: 10.1007/s10557-008-6098-7.
18. Fontana P, Berdagué P, Castelli C, Nolli S, Barazer I, Fabbro-Peray P, Schved JF, Bounameaux H, Mach F, DE Moerloose P, Reny JL. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(12):2614–2623. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04063.x.
19. Детерминанты высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством / У. З. Голухова, М. В. Григорян, М. Н. Рябинина, Н. И. Булаева // *Кардиология*. – 2018. – Т. 4, № 58. – С. 5–14. [Golukhova YeZ, Grigoryan MV, Ryabinina MN, Bulayeva NI. Determinants of high platelet reactivity in patients with two-component antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease before elective percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2018;58(4):5–14. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2018.4.10104.

20. Свиридова С. П., Сомонова О. В., Кашия Ш. Р. и др. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете // Исслед. и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 40–52. [Sviridova SP, Somonova OV, Kashiya ShR, Obukhova OA, Sotnikov AV. The role of platelets in inflammation and immunity. Research and practice in medicine. 2018;5(3):40–52. (In Russ.)]. Doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
21. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):449–458. Doi: 10.1160/TH14-12-1067.
22. Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Макарова Е. А. и др. Особенности тромбоцитарного гемостаза у пациентов с разной чувствительностью к антитромбоцитарной терапии при стабильной стенокардии напряжения после планового чрескожного коронарного вмешательства // Журн. ГрГМУ. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 503–508. [Pronko TP, Snezhitskiy VA, Makarova EA, Avseenko AA, Kharitonenko TV. Features of platelet hemostasis in patients with various sensitivity to antiplatelet therapy in patients with angina pectoris in planned percutaneous coronary intervention. Journal of Grodno State Medical University. 2017;15(5):503–508. (In Russ.)]. Doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-504-509.
23. Woo JS, Kim W, Jang HH, Kim JB, Kim WS, Kim KS. Effect of platelet reactivity, endothelial function, and inflammatory status on outcomes in patients with stable angina pectoris on clopidogrel therapy. *Am J Cardiol.* 2014;113(5):786–792. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.025.
24. Yalcinkaya E, Celik M. Evaluation of inflammatory conditions associated with aspirin resistance. *Ups J Med Sci.* 2014;119(3):292–293. Doi: 10.3109/03009734.2014.918679.
25. Рагино Ю. И., Куимов А. Д., Полонская Я. В. и др. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология. – 2012. – №2. – С. 18–22. [Ragino YuI, Kuimov AD, Polonskaya YaV, Kashtanova EV, Lozhkina NG, Balabushevich TA, Eremenko NV, Negmadzhonov UN. Dynamics of changes in inflammatory-oxidative biomarkers in the blood in acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2012;2:18–22. (In Russ.)].
26. Patukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Annals of Medicine.* 2012;43(5):331–340. Doi: 10.3109/07853890.2010.546362.
27. Баринов Э. Ф. Роль и механизмы участия тромбоцитов в воспалении // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 4. – С. 27–33. [Barinov EhF. The role and mechanisms of platelet participation in inflammation. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2014;4:27–33. (In Russ.)].
28. Мазуров А. В. Оборот тромбоцитов и атеротромбоз // Атеротромбоз. – 2017. – № 2. – С. 131–141. [Mazurov AV. Platelet turnover and atherothrombosis. *Aterotromboz.* 2017;2:131–141. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2307-1109-2017-2-131-141.
29. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003;107:398–404. Doi: 10.1161/01.cir.0000052617.91920.f0.
30. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме и прогностическое значение / А. И. Абдрахманова, Н. Б. Амиров, З. Ф. Ким, Р. Ф. Гайфуллина // Вест. соврем. клин. медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 79–85. [Abdrakhmanova AI, Amirov NB, Kim ZF, Gajfullina RF. C-reactive protein in acute coronary syndrome: plasma content and prognostic value. *Bulletin of modern clinical medicine.* (In Russ.)]. Doi: 10.20969/VSKM.2019.12(1).79-85.

Сведения об авторах

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно (Беларусь), e-mail: tanya_pronko@mail.ru.

Снежицкий Виктор Александрович – член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, профессор, ректор, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно (Беларусь), e-mail: vsnez@mail.ru.

Шулика Валентина Рышарловна – научный сотрудник НИЧ, НИЛ, УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно (Беларусь), e-mail: valentina_sh67@mail.ru.

Authors information

Pronko Tatyana P. – MD, PhD, associated professor, head of the department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno (Belarus), e-mail: tanya_pronko@mail.ru.

Snezhitskiy Victor A. – corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, doctor of Medicine, professor, rector of Grodno State Medical University, Grodno (Belarus), e-mail: vsnez@mail.ru.

Shulika Valentina R. – researcher of the scientific department of Grodno State Medical University, Grodno (Belarus), e-mail: valentina_sh67@mail.ru.