

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Недбаева Д. Н., Сироткина О. В., Минеева Е. В.,
Васильева Е. Ю., Морозова Е. И., Вавилова Т. В., Кухарчик Г. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Недбаева Дарья Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Nedbaeva_DN@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 13.03.2023
и принята к печати 25.05.2023.

Резюме

Актуальность. Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет тромбоцитарное звено гемостаза. В последние годы растет количество данных о целесообразности исследования функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) при назначении антитромботической терапии. **Цель.** Выявить особенности ФАТ у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия коморбидной патологии. **Материалы и методы.** В исследование включено 74 пациента с диагнозом «нестабильная стенокардия». Всем пациентам выполняли стандартное клиническое обследование, определение ФАТ (импедансная агрегатометрия с индукторами АДФ и коллагеном), оценивали наличие сопутствующей патологии и рассчитывали индекс коморбидности Чарлсон. **Результаты.** Наиболее часто выявлялись следующие состояния, усугубляющие течение ИБС: гипертоническая болезнь (95 %), сахарный диабет 2 типа (30 %), избыточная масса тела (35 %), мультифокальный атеросклероз (22 %), курение (24 %). При этом почти половина пациентов, включенных в исследование ($n = 36$), характеризуется высоким уровнем коморбидности. При оценке ФАТ было выявлено, что пациенты с индексом коморбидности 5 и более имели высокую агрегационную способность тромбоцитов на 3 сутки госпитализации. Для лиц пожилого возраста, курящих, а также имеющих сахарный диабет 2 типа и мультифокальный атеросклероз в анамнезе характерны более высокие значения активности тромбоцитов, что может приводить к неблагоприятному прогнозу и риску повторных событий. **Заключение.** Были выявлены ассоциации между показателями ФАТ и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке. Среди факторов риска наибольшее значение имели курение, сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз, что подтверждает их непосредственную роль в патогенезе тромботических осложнений.

Ключевые слова: коморбидная патология, нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, функциональная активность тромбоцитов.

Для цитирования: Недбаева Д.Н., Сироткина О.В., Минеева Е.В., Васильева Е.Ю., Морозова Е.И., Вавилова Т.В., Кухарчик Г.А. Влияние коморбидной патологии на показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. Трансляционная медицина. 2023;10(4):252-263. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263. EDN: AALOHU

RELATIONSHIP OF COMORBIDITY AND PLATELET FUNCTION IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA

Daria N. Nedbaeva, Olga V. Sirotkina, Evgenia V. Mineeva,
Elena Yu. Vasilyeva, Elena I. Morozova, Tatiana V. Vavilova,
Galina A. Kukharchik

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Daria N. Nedbaeva,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Nedbaeva_DN@almazovcentre.ru

Received 13 March 2023; accepted 25 May 2023.

Abstract

Background. Platelets play a key role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). In recent years, the amount of data on the advisability of using the platelet function test (PFT) in the appointment of antithrombotic therapy has been growing. **Objective.** To assess PFT in patients with unstable angina and various comorbidities. **Design and methods.** The study involved 74 patients with the diagnosis of unstable angina. All patients underwent standard clinical examination, PFT (impedance aggregometry with ADP and collagen), assessment of Charlson comorbidity index. **Results.** The most frequent comorbidities were: hypertension (95 %), type 2 diabetes mellitus (30 %), excessive body weight (35 %), multifocal atherosclerosis (22 %), smoking (24 %). Half of the patients (n = 36) had high level of comorbidity. Patients with a comorbidity index of 5 or more had high platelet aggregation on the 3rd day of hospitalization. Elderly patients, smokers, as well as patients with diabetes mellitus type 2 and multifocal atherosclerosis also had higher values of platelet activity, which may be associated with unfavorable prognosis and risk of recurrent events. **Conclusion.** We revealed association between PFT and comorbidities both with risk factors or diseases alone and in its integral assessment using the Charlson comorbidity index. Among the individual risk factors, smoking, diabetes mellitus and multifocal atherosclerosis were the most important, which confirms their direct role in the pathogenesis of thrombotic complications.

Key words: acute coronary syndrome, comorbidity, platelet function, unstable angina.

For citation: Nedbaeva DN, Sirotkina OV, Mineeva EV, Vasilyeva EYu, Morozova EI, Vavilova TV, Kukharchik GA. Relationship of comorbidity and platelet function in patients with unstable angina. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2023;10(4):252-263 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263. EDN: AALOHU.

Список сокращений: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

Введение

Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) играет тромбоцитарное звено гемостаза. При разрыве атеросклеротической бляшки, повреждении эндотелия сосудов начинается

активация тромбоцитов, с дальнейшей агрегацией и формированием тромба. Активация тромбоцитов происходит за счет взаимодействия коллагена сосудистой стенки и фактора Виллебранда с рецепторами на поверхности тромбоцитов. При образовании тромба его основными клеточными компонентами являются активированные тромбоциты, которые стабилизируются волокнами фибрина. В различных исследованиях было показано, что высокая активность тромбоцитов у пациентов с ОКС и ее недостаточное подавление при лечении

антиагрегантами может вносить вклад в развитие атеротромбоза и воспалительных реакций. Она также ассоциируется с повышением риска развития тромботических осложнений и, по данным ряда исследований, является предиктором неблагоприятных исходов при ОКС [1–2].

Описано большое количество факторов, ассоциированных с высоким тромботическим риском. К ним относятся сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, периферический атеросклероз (аорты, сонных артерий, артерий нижних конечностей), а также особенности коронарной анатомии (атеросклеротическое поражение ствола левой коронарной артерии, бифуркации, хронические окклюзии). Повышают ишемический риск и особенности эндоваскулярных вмешательств (имплантация стентов длиной более 60 мм, большое количество имплантированных стентов) [3–5].

На сегодняшний день активно обсуждается возможность выбора индивидуальной стратегии антитромботической терапии для каждого пациента с учетом профиля риска. Действительно, доступность различных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) с различной степенью активности позволяет рассмотреть индивидуальный подход, в том числе эскалацию или деэскалацию ингибиторов P2Y₁₂ [6].

В настоящее время стратегии антитромботической терапии основаны на характере течения заболевания (стабильная ишемическая болезнь сердца или ОКС) и риске развития ишемических или геморрагических осложнений, в том числе, с учетом наличия сопутствующей патологии. В то же время потенциально индивидуальный выбор антитромботической терапии может основываться на определении функциональной активности тромбоцитов, что на сегодняшний день не нашло широкого применения, однако появляется большое количество данных о целесообразности использования этих показателей в определенных ситуациях при назначении персонализированной терапии [5–7]. Одним из самых распространенных методов исследования функции тромбоцитов является агрегатометрия. В его основе — способность тромбоцитов под действием индукторов активировать на своей поверхности специфические рецепторы, что приводит к образованию клеточных агрегатов [7].

В представленной работе мы рассмотрели факторы, которые могут влиять на тромбоцитарный гемостаз у больных с ОКС. Определяли как количественные показатели (количество тромбоцитов, средний объем), так и качественные: функциональную активность тромбоцитов с использованием импедансной агрегатометрии.

Цель

Выявить особенности функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от наличия коморбидной патологии.

Методы

В исследование включено 74 пациента, госпитализированных в кардиологическое отделение с диагнозом: ОКС, нестабильная стенокардия. Диагноз «нестабильная стенокардия» устанавливали согласно принятым международным критериям диагностики. Все пациенты, в соответствии с клиническими рекомендациями, на догоспитальном этапе или при поступлении получали двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел или АСК и тикагрелор. Определение функциональной активности тромбоцитов проводилось с использованием метода импедансной агрегатометрии (CHRONO-LOG 590, импедансный, четырехканальный, производства CHRONO-LOG Corporation, США) на первые и 3–4 сутки госпитализации, оценивались следующие показатели: максимальная амплитуда, Ом; скорость агрегации, Ом/мин; время задержки, сек; площадь под кривой. В качестве индукторов агрегации выбраны АДФ в концентрации 5 и 10 мкмоль/мл и коллаген (2 мкг/мл). Мы проанализировали влияние коморбидной патологии (с использованием индекса коморбидности Чарлсон) на показатели функциональной активности тромбоцитов. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от степени коморбидности. Высоким считали индекс коморбидности ≥ 5 ($n = 36$), низким — менее 5 ($n = 38$). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Клинический анализ крови и рутинные биохимические исследования были выполнены на гематологическом и биохимическом анализаторах соответственно. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS Statistics 21.0. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и межквартильного размаха — Me (Q1; Q3). Для сравнения непрерывных переменных использовали критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов (40 человек) были выявлены 1 или 2 сопутствующих заболевания — по 27 % соответственно (рис. 1). Несколько реже выявлялись 3 сопутствующих заболевания (у 15

больных, 20 % случаев), а также 4 и 5 заболеваний (12 % и 8 % соответственно); 6 и более заболеваний встречались в единичных случаях (выявлены у 2 пациентов), с аналогичной частотой зарегистрировано отсутствие коморбидной патологии (2 пациента, 3 % случаев).

Наиболее часто выявляли следующие состояния, усугубляющие течение ИБС: гипертоническая болезнь (95 %), сахарный диабет 2 типа (30 %), ожирение (35 %), мультифокальный атеросклероз (22 %), курение (24 %). При этом половина пациентов ($n = 36$) характеризуется высоким уровнем коморбидности, рассчитанным с использованием индекса Чарлсон. Он представляет собой систему оценки наличия ряда сопутствующих заболеваний, а также учитывается возраст пациента. При расчете индекса суммируются баллы, соответствующие коморбидной патологии, и добавляется один балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста [8].

В таблице 1 представлена характеристика пациентов по группам в зависимости от степени коморбидности. У лиц с высоким уровнем коморбидности отмечается более низкий уровень гемоглобина и низкий уровень скорости клубочковой фильтрации. Значимых различий в отношении количества эритроцитов, тромбоцитов, показателей липидного спектра выявлено не было.

В таблице 2 представлены особенности клинического и биохимического анализов крови в группах пациентов с различным количеством сопутствующих заболеваний. В группе высокой коморбидности уровень гемоглобина был в среднем ниже, при этом оставался в пределах референсных значений ($130,3 \pm 16,7$ г/л против $138,4 \pm 12,1$ г/л). Необходимо также отметить более высокий уровень креатинина у пациентов с высоким индексом Чарлсон: $92,3 \pm 25,1$ г/л против $83,1 \pm 18,9$ г/л. В остальном при стандартном клиническом обследовании различий между группами выявлено не было.

При оценке функциональной активности тромбоцитов было выявлено, что пациенты с высоким индексом коморбидности (5 и более) имели более высокую агрегационную способность тромбоцитов на 3 сутки госпитализации при исследовании функции тромбоцитов с различными индукторами (табл. 3).

Необходимо отметить увеличение коморбидности с возрастом, что учитывается и при расчете индекса Чарлсон. Также, при сравнении пациентов различных возрастных групп, выявлено повышение функциональной активности тромбоцитов с возрастом — при оценке агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрации 10 мкмоль/л на 3–4 дни госпитализации показатель скорости агрегации

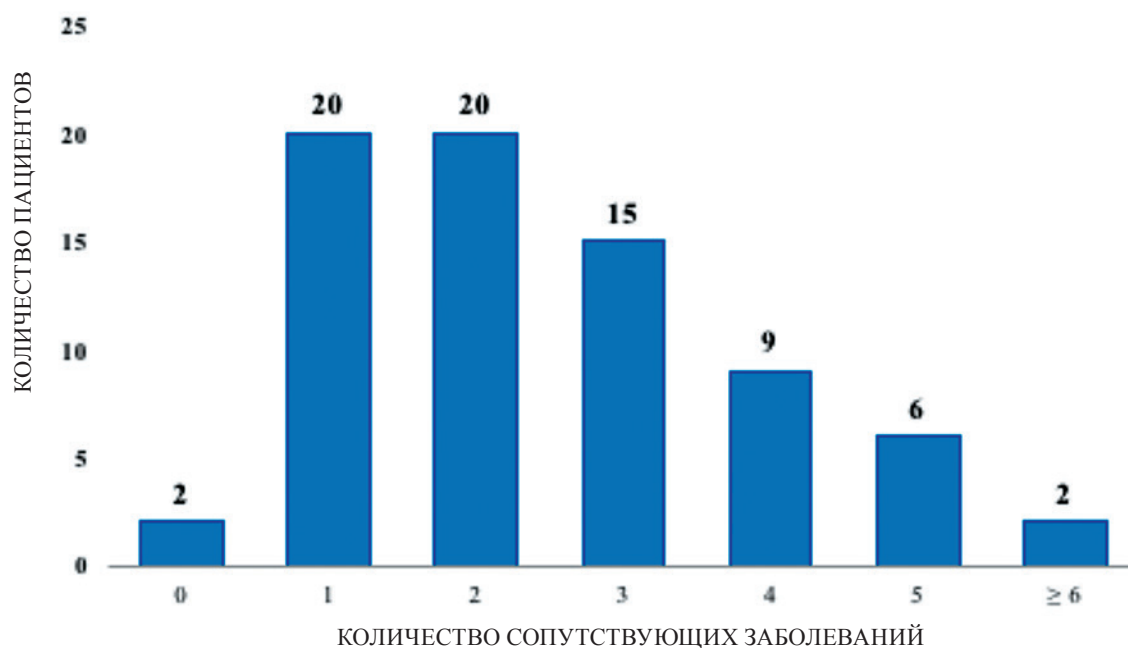


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству сопутствующих заболеваний

Figure 1. Distribution of patients by the number of comorbidities

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от индекса коморбидности**Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with unstable angina depending on the comorbidity index**

Показатель	Индекс коморбидности ≥ 5 (n = 36)	Индекс коморбидности < 5 (n = 38)	P
Возраст, лет	71,2 $\pm$ 8,5	61,3 $\pm$ 9,4	p > 0,05
Мужчины, абс. (%)	21 (57 %)	27 (71 %)	p > 0,05
GRACE (M $\pm$ SD)	115,7 $\pm$ 19,2	96,4 $\pm$ 21,3	p > 0,05
ИМТ (M $\pm$ SD), кг/м ²	28,8 $\pm$ 4,7	28,3 $\pm$ 4,4	p > 0,05
ГБ, абс. (%)	36 (100 %)	34 (89 %)	p > 0,05
СД, абс. (%)	19 (51 %)	4 (11 %)	0,001
ХСН, абс. (%)	22 (59 %)	13 (34 %)	0,021
ХБП, абс. (%)	8 (22 %)	0	p > 0,05
ФП, абс. (%)	6 (16 %)	2 (5 %)	p > 0,05
Курение, абс. (%)	5 (14 %)	13 (34 %)	0,042
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	16 (43 %)	1 (3 %)	0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

был выше в группе пациентов старческого возраста — 4,0 (3,0; 4,0) при 2,0 (2,0; 3,0) в пожилом возрасте и 2,0 (2,0; 3,75) у больных моложе 60 лет ($p = 0,021$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженной активации тромбоцитарного звена у больных старшей возрастной группы, при этом высокая чувствительность и специфичность результатов получена только в группе пациентов старческого возраста — AUC = 0,758 (рис. 2).

Для пожилых пациентов характерны и более высокие значения MPV: 8,0 (7,3; 8,7) фл в возрасте до 60 лет и 8,7 (7,9; 9,7) фл у больных пожилого и старческого возраста ($p = 0,03$). Согласно литературным данным, более крупные размеры тромбоцитов могут говорить об их высокой функциональной активности [9].

Мы проанализировали особенности функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска (табл. 4).

При сравнении пациентов с различными факторами риска и коморбидной патологией выявлена более высокая активность тромбоцитов (АДФ, 5 мкмоль/л, площадь под кривой) среди курящих (0,1 (0; 1,0) против 0 (0; 1,0), $p = 0,021$) при оценке

на 3 сутки госпитализации. У пациентов с сахарным диабетом показатель «площадь под кривой» (коллаген, 2 мкг/мл) при поступлении составил 12 (8; 28) против 6,0 (3,0; 12,75) у больных без диабета ($p = 0,004$). Наиболее выраженные различия выявлены в группе пациентов с мультифокальным атеросклерозом — изменения определены по 4 параметрам: при поступлении скорость агрегации с индуктором АДФ (10 мкмоль/л) составила 3 (2; 3,75) Ом/мин у пациентов с мультифокальным атеросклерозом против 2 (2; 3) Ом/мин у пациентов без данной патологии ($p = 0,022$). На 3 день госпитализации при оценке функциональной активности тромбоцитов с индуктором АДФ (5 мкмоль/мл) получены следующие значения: максимальная амплитуда у пациентов с мультифокальным атеросклерозом составила 0 (0; 1,75) Ом против 0, (0; 0) Ом, $p = 0,034$, время задержки — 240 (95; 300) сек против 281 (246; 348) сек, $p = 0,033$, площадь под кривой — 0,6 (0; 10,7) против 0, (0; 0), $p = 0,0001$. Таким образом, для пациентов пожилого возраста, курящих, а также имеющих сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз в анамнезе характерны более высокие значения активности тромбоцитов, что может быть связано с неблаго-

Таблица 2. Показатели клинического и биохимического анализов крови

Table 2. Indicators of clinical and biochemical blood tests

Показатель	Индекс коморбидности ≥ 5 (n = 36)	Индекс коморбидности < 5 (n = 38)	P
RBC (M ± SD), 10 ¹² /л	4,4 ± 0,6	4,7 ± 0,4	p > 0,05
HBG (M ± SD), г/л	130,3 ± 16,7	138,4 ± 12,1	0,031
MCV (M ± SD), фл	87,2 ± 4,3	88 ± 4,4	p > 0,05
MCH (M ± SD), пг	29,5 ± 2,1	29,9 ± 1,8	p > 0,05
MCHC (M ± SD), г/дл	33,8 ± 1,8	33,5 ± 2,4	p > 0,05
HCT (M ± SD), %	38,0 ± 5,2	39,9 ± 5,6	p > 0,05
PLT (M ± SD), 10 ⁹ /л	201,4 ± 45,6	214,1 ± 65,5	p > 0,05
MPV (M ± SD), фл	8,6 ± 1,2	8,6 ± 1,3	p > 0,05
PDW (M ± SD), %	16,4 ± 2,9	17,0 ± 3,4	p > 0,05
PCT (M ± SD), %	0,17 ± 0,04	0,18 ± 0,06	p > 0,05
WBC (M ± SD), 10 ⁹ /л	7,2 ± 1,7	7,3 ± 1,9	p > 0,05
Нейтрофилы (отн.), %	59,7 ± 11,1	59,2 ± 8,8	p > 0,05
Нейтрофилы (абс.), 10 ⁹ /л	4,4 ± 1,3	4,4 ± 1,5	p > 0,05
Лимфоциты (отн.), %	28,1 ± 9,8	28,6 ± 8,1	p > 0,05
Лимфоциты (абс.), 10 ⁹ /л	2,1 ± 0,9	2,1 ± 0,7	p > 0,05
Моноциты (отн.), %	8,46 ± 1,93	7,92 ± 2,48	p > 0,05
Моноциты (абс.), 10 ⁹ /л	0,61 ± 0,18	0,59 ± 0,24	p > 0,05
Эозинофилы (отн.), %	2,22 ± 1,32	2,52 ± 1,59	p > 0,05
Эозинофилы (абс.), 10 ⁹ /л	0,17 ± 0,11	0,18 ± 0,13	p > 0,05
Базофилы (отн.), %	0,74 ± 0,63	0,74 ± 0,50	p > 0,05
Базофилы (абс.), 10 ⁹ /л	0,047 ± 0,03	0,05 ± 0,04	p > 0,05
Отношение тромбоциты/лимфоциты	115,8 ± 47,6	115,8 ± 56,3	p > 0,05
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	2,77 ± 1,5	2,36 ± 1,12	p > 0,05
Холестерин общий (M ± SD), ммоль/л	4,6 (± 1,8)	4,6 (± 0,9)	p > 0,05
ЛПНП (M ± SD), ммоль/л	2,4 (± 0,9)	2,6 (± 0,8)	p > 0,05
Креатинин (M ± SD), мкмоль/л	92,3 (± 25,1)	83,1 (± 18,9)	0,005
СКФ (M ± SD), мл/мин/1,73м ²	69,9 (± 19,2)	82,7 (± 15,9)	0,005

приятным прогнозом и риском повторных событий в данных группах.

Проведен анализ сочетаний наиболее значимых в отношении активности тромбоцитов факторов риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз). Ни одного из данных факторов риска не было выявлено у 30 (41 %) пациентов, 1 фактор риска — у 33 (45 %) пациентов, сочетание

2 факторов риска — у 10 (14 %) пациентов, и только у 1 человека — одновременное наличие всех 3 факторов. По большинству показателей агрегатометрии (оцененных при поступлении и на 3–4 дни госпитализации с использованием различных индукторов) различий не зарегистрировано. Выявлены значимые различия по показателю функциональной активности тромбоцитов с индуктором коллаген — площадь под

кривой (оценка при поступлении и на 3–4 сутки госпитализации). Результаты представлены в таблице 5.

При анализе функциональной активности тромбоцитов на 3 сутки с использованием индуктора АДФ (5 мкмоль/л) по показателю «площадь под кривой» наименьшие значения выявлены у пациентов без описанных заболеваний, наибольшие — при комбинации 2 факторов риска. Тем не менее, при определении показателей агрегатометрии в 1 сутки госпитализации с использованием коллагена (2 мкг/мл) по показателю «площадь под кривой» наименьшие значения выявлены у лиц без патологии 4,5 (3; 15), у пациентов с 1 ФР 10,5 (7; 23), в то время как у больных с сочетанием 2 факторов риска — 7 (3; 10,2). При сравнении между данными группами значимые различия получены для па-

циентов без факторов риска и с 1 фактором риска ($p = 0,019$), тогда как в группах 1 и 2 факторов риска значимых статистических различий не выявлено. В связи с этим можно предположить, что достаточно 1 фактора риска для увеличения показателей функциональной активности тромбоцитов, и дальнейшее увеличение числа сопутствующих заболеваний к значимому изменению показателей агрегатометрии (с индуктором коллаген) не приводит. При использовании других индукторов (АДФ 10 мкмоль/л) и анализе амплитуды, скорости реакции и времени задержки значимых различий между данными группами выявлено не было. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, в том числе с определением вклада каждого фактора в итоговый результат.

Таблица 3. Показатели функциональной активности тромбоцитов на 3 сутки госпитализации в зависимости от уровня коморбидности

Table 3. Indicators of the functional activity of platelets on the 3rd day of hospitalization, depending on the level of comorbidity

Показатель	Индекс Чарлсон ≥ 5	Индекс Чарлсон < 5	P
Максимальная амплитуда (АДФ 10 мкмоль/мл), Ом	1 (0; 2)	0 (0; 1)	0,024
Скорость агрегации (АДФ 5 мкмоль/л), Ом/мин	2 (2; 3)	2 (2; 2)	0,009
Максимальная амплитуда (коллаген 2 мкг/мл), Ом	5 (3; 6,5)	4 (2; 5,7)	0,04

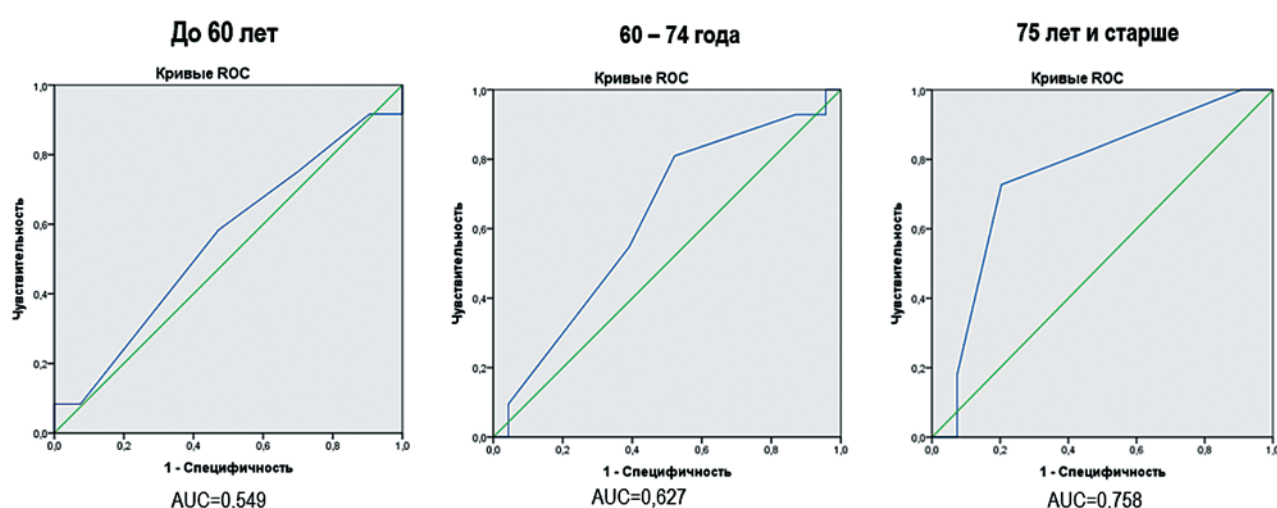


Рис. 2. AUC для показателя «Скорость агрегации» при оценке агрегации тромбоцитов с АДФ в концентрации 10 мкмоль/л на 3–4 дни госпитализации в зависимости от возраста

Figure 2. AUC for the indicator "Aggregation rate" when assessing platelet aggregation with ADP at a concentration of 10 $\mu\text{mol/l}$ on days 3–4 of hospitalization, depending on age

Таблица 4. Показатели функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия отдельных сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска

Table 4. Indicators of the functional activity of platelets depending on the presence of certain cardiovascular diseases and risk factors

Показатель	Наличие фактора риска	Отсутствие фактора риска	P
Сахарный диабет			
1 точка: площадь под кривой, коллаген (2 мкг/мл)	12 (8; 28)	6,0 (3,0; 12,75)	0,004
Курение			
Hb	140 (137,5; 150)	133,5 (117,5; 145,7)	0,009
MCV	90 (88; 95)	86 (84; 89)	0,0001
MCH	31 (30; 32)	29 (28; 31)	0,0001
HCT	41 (39; 43)	38 (35; 42)	0,019
WBC	8,7 (7,1; 10,1)	7,0 (5,7; 7,9)	0,001
2 точка: площадь под кривой АДФ (5 мкмоль/л)	0,1 (0; 1,0)	0 (0; 1,0)	0,021
Мультифокальный атеросклероз			
1 точка: скорость агрегации АДФ (10 мкмоль/л)	3 (2; 3,75)	2 (2; 3)	0,022
2 точка: амплитуда АДФ (5 мкмоль/мл)	0 (0; 1,75)	0, (0; 0)	0,034
2 точка: время задержки, сек., АДФ (5 мкмоль/мл)	240 (95;300)	281 (246; 348)	0,033
2 точка: площадь под кривой АДФ (5 мкмоль/мл)	0,6 (0; 10,7)	0, (0; 0)	0,0001

Таблица 5. Показатели функциональной активности тромбоцитов в зависимости от наличия факторов риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз)

Table 5. Indicators of platelet functional activity depending on the presence of risk factors (diabetes mellitus, smoking, multifocal atherosclerosis)

Показатель	Нет факторов риска	1 фактор риска	2 фактора риска	P
Функциональная активность тромбоцитов: 1 сутки — площадь под кривой, коллаген (2 мкг/мл)	4,5 (3; 15)	10,5 (7; 23)	7 (3; 10,2)	0,037
Функциональная активность тромбоцитов: 3 сутки — площадь под кривой, АДФ (5 мкмоль/л)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,6 (0; 7,5)	0,001

В данном исследовании за время госпитализации зарегистрировано 5 (6,8 %) неблагоприятных исходов. Среди них — 4 инфаркта миокарда 4А типа и 1 ОНМК. Медиана возраста пациентов с осложнениями составила 67,5 (64,3; 72) года. В связи с невысоким количеством конечных точек сравнение по группам не проводилось.

Обсуждение

В представленной работе была выявлена связь между показателями активности тромбоцитарного звена гемостаза, определенными методом импедансной агрегатометрии, и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке с использованием индекса

коморбидности Чарлсон. Широко известно о роли отдельных состояний, определяющих группу высокого риска (сахарный диабет, курение, мультифокальный атеросклероз), в развитии ишемических осложнений. Некоторые патогенетические механизмы тромбоза, в частности ассоциация с высокой агрегационной способностью тромбоцитов, продемонстрированы в данной работе. Возраст также был ассоциирован с высокой тромбоцитарной активностью — в том числе, в связи с преобладанием сопутствующих заболеваний у пациентов старших возрастных групп. Осложнения также преимущественно регистрировались у пожилых больных (медиана возраста пациентов с осложнениями за период госпитализации составила 67,5 года).

В нашем исследовании была отмечена связь между средним объемом тромбоцитов (MCV) и их агрегационными свойствами. В отдельных работах также высказываются предположения о связи высокого MCV с активностью тромбоцитов. У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (такими, как сахарный диабет) выше активность тромбоцитов, что ведет к их увеличенному разрушению в периферическом русле, и компенсаторное увеличение образования тромбоцитов — более крупных и более активных форм. Из экспериментальных данных известно, что субпопуляции крупных тромбоцитов содержат большее количество секреторных гранул, протромботических гранулярных компонентов и синтезируют больше тромбосана A₂, что приводит к их более высокой агрегационной способности. Исходя из патогенетических особенностей, можно предположить связь высокого MCV с прогнозом. Действительно, различными авторами было неоднократно продемонстрировано, что высокий MCV является независимым фактором риска развития тромбоцитарных осложнений у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9–11].

Последние годы увеличилось количество исследований, посвященных определению функциональной активности тромбоцитов и ее влиянию на прогноз [12]. Так, в исследовании RECLOSE-2 ACS (включающем 1 798 пациентов с ОКС) первичная (тромбоз стента) и вторичная (сердечно-сосудистая смерть и тромбоз стента) конечные клинические точки чаще регистрировались у пациентов с высокой агрегацией тромбоцитов как в краткосрочном, так и в долгосрочном (до 3 лет) периодах [13]. По данным регистра ADAPT-DES (8 583 пациента с ИБС, из них 50 % с ОКС, перенесших стентирование коронарных артерий), показано, что PRU (единица реактивности тромбоцитов)

более 208 независимо ассоциируется с повышением риска тромбоза стента и развития инфаркта миокарда у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий в течение года после вмешательства [14]. В регистре КАРДИО_ЦКБ (включающем 425 больных ОКС, получающих двойную антиагрегантную терапию) было выявлено, что высокая активность тромбоцитов ассоциирована с увеличением летальности у пациентов с ОКС в 3,5 раза. Хроническая болезнь почек и 2 тип инфаркта миокарда также были ассоциированы с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий [15].

Прогностическая значимость результатов лабораторных методов оценки функции тромбоцитов важна не только для определения рисков неблагоприятного исхода в отдаленном периоде, но и для коррекции терапии с учетом индивидуальных особенностей пациента. Наиболее распространенными вариантами коррекции антиагрегантной терапии являются: эскалация терапии — замена клопидогрела на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor), и увеличение длительности двойной антиагрегантной терапии [2, 6].

Проводился ряд исследований, оценивающих перспективы индивидуализации терапии на основе функциональной активности тромбоцитов, в частности ARCTIC, ANTARCTIC, TROPICAL-ACS, Trigger-PCI и GRAVITAS. Из них только TROPICAL-ACS показало преимущества антиагрегантной терапии с учетом функции тромбоцитов. В данном исследовании замена prasugrel на клопидогрел на основании функции тромбоцитов не уступала (но не превосходила) терапии prasugrel в отношении первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, кровотечение ≥ 2 типа по BARC). Частота ишемических событий была одинаковой в основной и контрольной группах, однако в основной группе наблюдалась более низкая частота серьезных нежелательных сердечно-сосудистых осложнений (MACE). Таким образом, деэскалация терапии ингибиторами P2Y₁₂ под контролем функциональной активности тромбоцитов может рассматриваться в конкретных клинических сценариях, таких как высокий риск кровотечения или недавнее кровотечение [16–17].

Тем не менее, на сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно определения функциональной активности тромбоцитов в клинической практике, а результаты исследований во многом противоречивы. Это может быть обусловлено как различием методов определения функциональной активности тромбоцитов, различием техники вы-

полнения тестов разными исследователями, так и клинической разнородностью групп пациентов, а также разными режимами антитромботической терапии. В нашей работе была показана ассоциация активности тромбоцитов с возрастными особенностями и высокой коморбидностью.

У пациентов с ОКС важное значение имеет время определения функциональной активности тромбоцитов в связи с характерными различиями, обусловленными как патогенезом ОКС, так и назначением антиагрегантной терапии. При этом время определения функциональной активности тромбоцитов в различных исследованиях варьирует от 12–24 часов до 2 недель после чрескожного коронарного вмешательства. Оптимальное время на сегодняшний день не регламентировано [7]. В различных исследованиях было отмечено, что в первые дни ОКС регистрируется низкая активность тромбоцитов в связи с назначением двойной антиагрегантной терапии. При этом различия в показателях активности тромбоцитов преимущественно появляются с третьего дня госпитализации [16]. Так, в работе Малиновой Л. И. и соавторов (2017 г.) выявленное снижение агрегационной активности тромбоцитов в первые сутки ОКС у всех пациентов объяснялось нагрузочными дозами ДАТ на догоспитальном этапе лечения. При этом к седьмым суткам выявлялось статистически значимое различие по всем параметрам АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ОКС в зависимости от выбранной схемы терапии [18]. Таким образом, высокая остаточная реактивность тромбоцитов на 3–7 дни ОКС ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

В нашем исследовании значимые различия также получены на 3–4 дни, в то время как при поступлении наблюдается равномерно выраженное подавление агрегации в связи с назначением нагрузочных доз препаратов. Лечение проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. На 3–4 дни всем включенным в исследование пациентам была выполнена реваскуляризация, они получали всю необходимую, в том числе антиагрегантную, терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Необходимо отметить, что полученные данные имеют некоторые ограничения в связи с небольшим объемом выборки и требуют проведения более крупных исследований.

Таким образом, высокая функциональная активность тромбоцитов является показателем остаточного, резидуального риска на фоне проводимой антиагрегантной терапии. Сегодня во многих направлениях кардиологии внедряются подходы, свя-

занные с резидуальным риском, в связи с тем, что именно этот риск ведет к повторным сердечно-сосудистым событиям и госпитализациям [19, 20].

Выводы

В представленной работе были выявлены ассоциации между показателями функциональной активности тромбоцитов и коморбидной патологией — как с отдельными заболеваниями, так и при ее интегральной оценке с использованием индекса Чарлсон. Среди факторов риска наибольшее значение имели курение, сахарный диабет и мультифокальный атеросклероз, что подтверждает их непосредственную роль в патогенезе тромботических осложнений. Помимо этого, высокая активность тромбоцитов выявлена у пациентов старших возрастных групп в сравнении с более молодыми, что, вероятно, ассоциировано с более высоким ишемическим риском и неблагоприятным прогнозом для данной категории больных.

Несмотря на наличие технических особенностей и отсутствие стандартизированного протокола определения функциональной активности тромбоцитов, данный метод перспективен для оценки эффективности антиагрегантной терапии и ее индивидуализации, а также в качестве прогностического показателя. Различный профиль риска пациента, необходимость принятия решения об эскалации/деэскалации терапии, вероятность индивидуальной нечувствительности к антиагреганту обуславливают актуальность лабораторных методов определения параметров тромбоцитарного гемостаза и целесообразность дальнейшего совершенствования подходов к использованию метода в клинической практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при поддержке госзадания № 121031100286-1. / The study was supported by state order No. 121031100286-1.

Список литературы / References

1. Tyagi T, Jain K, Gu SX, et al. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nat Cardiovasc Res.* 2022; 1(3):223–237. DOI: 10.1038/s44161-022-00021-z.
2. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(1):30–47. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.156.

3. Mangieri A, Gallo F, Sticchi A, et al. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: from the past to the future prospective. *Cardiovasc Interv Ther.* 2020; 35(2):117–129. DOI: 10.1007/s12928-020-00642-w.
4. Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(3):4418. In Russian [Collet J., Thiele H., Barbato E. и др. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(3):4418]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4418.
5. Passacuale G, Sharma P, Perera D, et al. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol.* 2022; 88(6):2686–2699. DOI: 10.1111/bcp.15221.
6. Galli M, Angiolillo DJ. De-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Why, how and when? *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:975969. DOI: 10.3389/fcvm.2022.975969.
7. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019; 12(16):1521–1537. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.03.034.
8. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, et al. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 2022; 91(1):8–35. DOI: 10.1159/000521288.
9. Batista TR, Figueiredo RC, Rios DRA. Platelets volume indexes and cardiovascular risk factors. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018; 64(6):554–559. DOI: 10.1590/1806-9282.64.06.554.
10. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(2):623. DOI: 10.3390/ijms21020623.
11. Monteiro Júnior JGM, de Oliveira Cipriano Torres D, Filho DCS. Hematological Parameters as Prognostic Biomarkers in Patients with Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2019; 15(4):274–282. DOI: 10.2174/1573403X15666190225123544.
12. Stoyko OA, Shalaev SV. Clinical and prognostic value of the residual activity of platelets in patients with acute coronary syndrome without st segment elevation. *Kardiologiya.* 2019; 59(7S):40–46. In Russian [Стойко О.А., Шалаев С.В. Клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных ОКС без подъемов сегмента ST. *Кардиология.* 2019; 59(7S):40–46]. DOI: 10.18087/cardio.2608.
13. Valenti R, Marcucci R, Capodanno D, et al. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 40(1):76–82. DOI: 10.1007/s11239-014-1159-1.
14. Stone GW, Witzenbichler 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; 382(9892):614–623. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
15. Lomakin NV, Buryachkovskaya LI, Sumarokov AB, et al. Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. *Kardiologiya.* 2019; 59(10):5–13. In Russian [Ломак Н.В., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б. и др. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования. *Кардиология.* 2019; 59(10):5–13]. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n678.
16. van der Sangen NMR, Rozemeijer R, Chan Pin Yin DRPP, et al. Patient-tailored antithrombotic therapy following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2021; 42(10):1038–1046. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1097.
17. Tantry US, Timilsina S, Rout A, et al. Assessing platelet reactivity after drug eluting stent implantation: state of the art. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020; 18(1):17–24. DOI: 10.1080/14779072.2020.
18. Malinova LI, Furman NV, Dolotovskaya PV, et al. Antiplatelet treatment in ST elevation acute coronary syndrome under real clinical circumstances: the dynamics of thrombocyte function. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (1):82–88. In Russian [Малинова Л.И., Фурман Н.В., Долотовская П.В. и др. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики: динамика функциональной активности тромбоцитов. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (1):82–88]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-82-88.
19. Klingenberg R, Aghlmandi S, Gencer B, et al. Residual inflammatory risk at 12 months after acute coronary syndromes is frequent and associated with combined adverse events. *Atherosclerosis.* 2021; 320:31–37. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.012.
20. Simard T, Jung RG, Di Santo P, et al. Modifiable Risk Factors and Residual Risk Following Coronary Revascularization: Insights From a Regionalized Dedicated Follow-Up Clinic. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021; 5(6):1138–1152. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.09.001.

Информация об авторах:

Недбаева Дарья Николаевна, аспирант кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минеева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна, заведующий центральной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Морозова Елена Игоревна, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.б.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Daria N. Nedbaeva, PhD student, Cardiology Department, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Sirotkina, DSc, Professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Evgenia V. Mineeva, PhD, Head of Cardiology department, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasilyeva, Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Elena I. Morozova, doctor of clinical laboratory diagnostics of the highest category, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, DSc, Professor, Head of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Galina A. Kukharchik, DSc, Professor, Department of Intermediate Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.