

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.151.5-07:616.831-005

Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе

О. В. Родионова¹, В. А. Сорокоумов¹, Т. В. Вавилова²,
Ю. Д. Богатенкова³, М. М. Мнускина³,
И. Г. Крупоткина³, Л. А. Исаева³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр № 1», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Родионова Ольга Валентиновна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

Статья поступила в редакцию
04.12.16 и принята к печати 07.08.17.

Резюме

Цель работы — изучить изменения показателей импедансной агрегатометрии на фоне антитромбоцитарной терапии у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. **Материалы и методы.** Изучено 324 истории болезни пациентов с диагностированным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. 252 пациента (77,7%) получали аспирин, 53 — клопидогрел (16,4%) и 19 пациентов (5,9%) находились на двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел). Одновременно все пациенты принимали в качестве вторичной профилактики антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах. Всем пациентам проводилась оценка функции тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии на аппарате CHRONO-LOG (США), модель 590. Исследование было выполнено в цельной крови с использованием в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ) и коллагена. Конечная концентрация индукторов: АДФ — 10 мкМ/мл, коллаген — 2 мкг/мл. Полученные результаты исследования сравнивались с референтными интервалами, используемыми в работе клинко-диагностической лаборатории городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. **Результаты.** У пациентов, находящихся на лечении препаратами аспирина в дозе 50–100 мг/сутки, происходит удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до $74,0 \pm 1,1$ (доверительный интервал — 71,8–76,2) с и уменьшается площадь под кривой агрегации тромбоцитов до $53,8 \pm 1,1$ (51,7–55,9) ом × с при использовании коллагена в качестве индуктора. При исследовании агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на лечении препаратами клопидогрела 75 мг 1 раз в день, происходит снижение амплитуды агрегации тромбоцитов до $8,8 \pm 0,8$ (7,1–10,5) ом и площади под кривой агрегации до $37,6 \pm 3,5$ (30,5–44,7) ом × с при использовании в качестве индуктора АДФ, а при использовании в качестве индуктора коллагена — удлинение времени начала агрегации (Lag Time) до $76,9 \pm 5,3$ (66,3–87,5) с и уменьшение

площади под кривой агрегации тромбоцитов до $53,6 \pm 2,9$ (47,4–59,5) $\text{om} \times \text{s}$. **Заключение.** Импедансная агрегатометрия может быть использована в качестве метода оценки влияния антиагрегантных препаратов на агрегацию тромбоцитов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе в условиях амбулаторной практики.

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, антиагрегантная терапия, импедансная агрегатометрия

Для цитирования: Родионова О. В., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Мнускина М. М., Крупоткина И. Г., Исаева Л. А. Изменения импедансной агрегатометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):507–516. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516

Changes in impedance agregatometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs

O. V. Rodionova¹, V. A. Sorokoumov¹, T. V. Vavilova²,
Y. D. Bogatenkova³, M. M. Mnuskina³,
I. G. Krupotkina³, L. A. Isaeva³

¹ First Pavlov State Medical University of St Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

³ City Consultation and Diagnostic Center № 1,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Olga V. Rodionova,
First Pavlov State Medical University
of St Petersburg,
6/8 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: olgarodionovaspb@gmail.com

Received 4 December 2016;
accepted 7 August 2017.

Abstract

Objective. To study the changes of impedance agregatometry indicators in patients with a history of stroke receiving antiplatelet therapy. **Design and methods.** We analyzed 324 medical records of patients with cerebrovascular events in past. Among them 252 patients (77,7%) took aspirin, 53 patients (16,4%) — clopidogrel and 19 patients (5,9%) received in dual antiplatelet therapy. Simultaneously, all patients were treated with standard-dose antihypertensives and statins for secondary prevention. In all patients the impedance agregatometry was performed (CHRONO-LOG, USA, Model 590). The platelet function in whole blood was evaluated with the use of adenosine diphosphate (ADP, final concentration — 10 $\mu\text{M}/\text{ml}$) and collagen (2 mg/ml) as inductors. The results were compared with the reference values intervals used in the diagnostic laboratory of urban advisory diagnostic center № 1 of St. Petersburg. **Results.** The patients treated with aspirin show an increase in time of the beginning of platelet aggregation up to $74,0 \pm 1,1$ (71,8–76,2) s and a platelet aggregation area under curve (AUC) decrease to $53,8 \pm 1,1$ (51,7–55,9) $\text{om} \times \text{s}$ when collagen is used as an inducer. The patients receiving clopidogrel 75 mg once daily demonstrate a decrease in amplitude of platelet aggregation to $8,8 \pm 0,8$ (7,1–10,5) om and AUC to $37,6 \pm 3,5$ (30,5–44,7) $\text{om} \times \text{s}$ when adenosindiphosphate (ADF) is used as the inducer. Also clopidogrel (75 mg/day) therapy is associated with the prolongation of time of aggregation onset (Lag Time) to $76,9 \pm 5,3$ (66,3–87,5) s, and with the decrease in AUC to $53,6 \pm 2,9$ (47,4–59,5) $\text{om} \times \text{s}$ when collagen is used

as the inductor. **Conclusions.** The impedance aggregatometry may be used to assess the impact of antiplatelet drugs on platelet aggregation in out-patients with a history of stroke.

Key words: stroke, antiplatelet therapy, impedance aggregatometry

For citation: Rodionova OV, Sorokoumov VA, Vavilova TV, Bogatenkova YD, Mnuskina MM, Krupotkina IG, Isaeva LA. Changes in impedance aggregatometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):507–516. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516

Введение

Несмотря на большие достижения в установлении причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), разработке методов их первичной и вторичной профилактики, в настоящий момент инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, в том числе и в России. Треть пациентов нуждаются в посторонней помощи, еще 20 % не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [1]. Снижается, но остается достаточно высокой заболеваемость повторными ОНМК, а почти четверть пациентов с повторными ОНМК погибают [2].

В структуре ОНМК сохраняется преобладание ишемического подтипа инсульта над геморрагическим [2]. В патогенезе ишемического инсульта ведущую роль играет агрегация тромбоцитов, которая, с одной стороны, является физиологическим защитным механизмом, а с другой — основой развития некардиоэмболического ОНМК. Крупный метаанализ, включавший 195 рандомизированных исследований, показал, что применение лишь одной лекарственной группы — антитромбоцитарных (антиагрегантных) препаратов — на 25 % снижает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий и на 17 % риск общей смертности по сравнению с контрольной группой у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,0001$) [3]. С учетом высокой эффективности антитромбоцитарной терапии, согласно общепризнанному подходу, все пациенты с некардиоэмболическим ОНМК должны получать в качестве вторичной профилактики антиагрегантные препараты [4], наиболее распространенными в данной ситуации являются ацетилсалициловая кислота (аспирин) и клопидогрел. Также, с учетом активного развития хирургических методов профилактики ОНМК и наличия сочетанной кардиологической патологии (инфаркт миокарда, коронарное стентирование), все чаще возникает необходимость назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТ).

Помимо эффективности антиагрегантной терапии, необходимо учитывать ее безопасность, поскольку применение аспирина увеличивает риск возникновения кровотечений из желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ) и внутричерепных кровотечений (0,10 % в год при применении аспирина, 0,07 % в год без его применения) [3]. Использование двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел) приводит к увеличению риска возникновения кровотечения из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с монотерапией аспирином. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ при двойной антиагрегантной терапии оценивают в диапазоне 0,6–2,0 % [5]. Риск кровотечений на двойной антиагрегантной терапии увеличивается при длительном приеме [6]. Тем не менее возможность возникновения экстра- и интракраниальных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии значительно ниже частоты предотвращенных сосудистых событий у пациентов высокого риска [3].

Таким образом, врачу необходимо поддерживать баланс между эффективностью и безопасностью данной терапии, на который влияет множество факторов: от приверженности пациента к лечению, сопутствующей патологии и терапии, возрастных изменений до генетической резистентности к конкретному препарату [7].

Аспиринорезистентность встречается, по разным данным, у 4–60 % пациентов [10], резистентность к клопидогрелу в настоящий момент доказана и выявляется у 4–30 % пациентов [11].

Таким образом, в настоящий момент назрела клиническая необходимость исследования агрегации тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Осуществленная на основе такого знания персонификация терапии может быть существенным резервом в повышении эффективности и безопасности данного вида лечения.

Однако для реализации потребности врача в надежных и доступных лабораторных тестах, определяющих индивидуальную чувствительность к антиагрегантному препарату, требуются дальнейшие исследования [8, 9]. Оптимальный метод исследования для выявления резистентности или чувствительности к антиагрегантам не определен. Особенности проведения исследования, сложности стандартизации, отсутствие контрольных материалов не позволяют остановиться на конкретном виде измерений. Несмотря на то что в 2012 году исследование агрегации тромбоцитов при наруше-

нии мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу было внесено в стандарты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с данной патологией [12–15], рекомендаций по выбору лабораторного подхода, единого для всех лечебно-профилактических учреждений, в настоящее время нет, так же, как не существует международных и отечественных рекомендаций по изменению терапии антиагрегантными препаратами по результатам оценки функции тромбоцитов у кардиологических или неврологических пациентов.

В этих условиях исследование агрегации импедансным методом представляется оптимальным, поскольку его проводят в цельной крови, без пробоподготовки, уменьшая тем самым влияние преаналитического этапа на результаты и сокращая время исследования.

Цель работы — изучить изменения показателей импедансной агрегатометрии на фоне антитромбоцитарной терапии у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе.

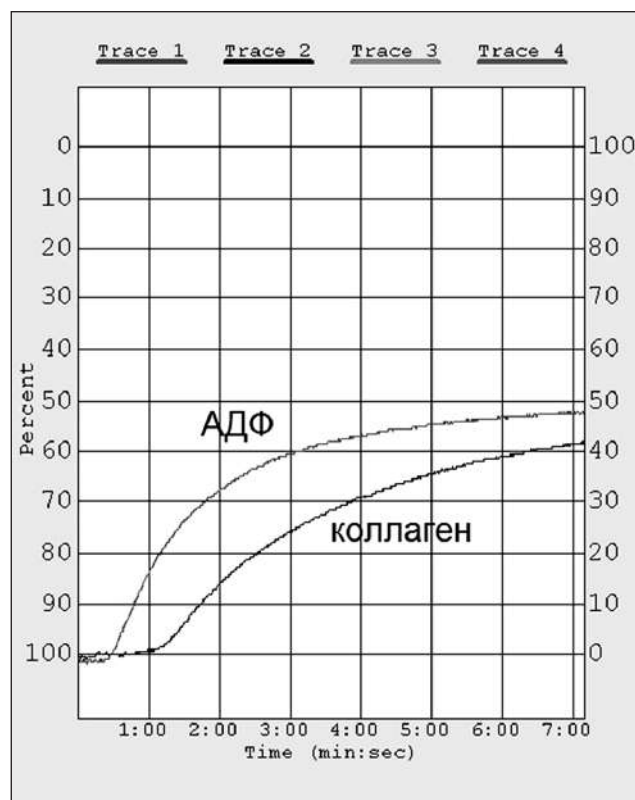
Материалы и методы

В ходе работы был проведен ретроспективный анализ 324 историй болезни пациентов за 2013–2014 годы с диагностированным нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, наблюдающихся в неврологическом отделении городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга. У 60 пациентов (18,5%) сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2-го типа в стадии компенсации. Из анализа были исключены пациенты, у которых имелась сопутствующая патология системы гемостаза или любое другое заболевание в стадии обострения на момент исследования агрегации тромбоцитов.

По структуре диагноза: у 133 пациентов в анамнезе было диагностировано ОНМК по типу ишемии неуточненного патогенетического варианта, у 99 пациентов — атеротромботическое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, у 25 пациентов — лакунарное нарушение мозгового кровообращения, у 3 пациентов в анамнезе имело место кардиоэмболическое нарушение мозгового кровообращения, у 10 пациентов в анамнезе — ОНМК по типу геморрагии (гипертонический вариант) и у 1 пациента — венозный инфаркт в анамнезе. У 53 пациентов было диагностировано хроническое нарушение мозгового кровообращения.

252 пациента (77,7%) получали аспирин, 53 — клопидогрел (16,4%) и 19 пациентов (5,9%) нахо-

Рисунок 1. Результат импедансной агрегатометрии у пациента Н. 60 лет, не получающего антиагрегантные препараты



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

дились на двойной антиагрегантной терапии (аспирин + клопидогрел). Одновременно все пациенты принимали в качестве вторичной профилактики антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах.

Всем пациентам проводилась оценка активности тромбоцитов с помощью импедансной агрегатометрии на аппарате CHRONO-LOG (США), модель 590. Исследование проводилось в цельной крови с использованием в качестве индуктора аденозиндифосфата (АДФ) и коллагена. Конечная концентрация индукторов: АДФ — 10 мкМ/мл, коллаген — 2 мкг/мл.

Результат исследования регистрировался в виде кривой изменения электрического потенциала (рис. 1) с расчетом трех показателей для каждого индуктора:

1. Lag Time (сек) — время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов, которую может зафиксировать прибор, отражает время задержки реакции тромбоцитов. Связь времени задержки с функциональной активностью тромбоцитов обратно пропорциональная: чем ниже активность, тем позже начинается подъем кривой агрегации.

2. Амплитуда агрегации (ом) — максимальное значение изменения электрического потенциала

соответственно выраженности агрегации в ответ на введение индуктора.

3. Площадь под кривой агрегации (area under curve — AUC, $\text{ом} \times \text{с}$) — показатель, интегрально отражающий тромбоцитарную активность и зависящий от соотношения амплитуды агрегации и скорости ее нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования.

Связь агрегации тромбоцитов с амплитудой и площадью под кривой агрегации прямая — чем меньше данные показатели, тем меньше агрегационная способность.

Полученные результаты исследования сравнивались с референтными интервалами импедансной агрегатометрии, используемыми в работе клинико-диагностической лаборатории городского консультативно-диагностического центра № 1 Санкт-Петербурга (табл. 1).

Одновременно у пациентов определяли липидный спектр крови, С-реактивный белок, фибриноген, D-димер и антиген фактора Виллебранда.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Статистические методы

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью крите-

рия Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных, распределение которых не отличалось от нормального, приведены среднее значение и стандартная ошибка среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей.

Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, точного критерия Фишера.

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса.

Для поиска взаимосвязей между количественными данными, имеющими нормальное распределение, вычислялся коэффициент корреляции Пирсона.

Распределение пациентов по полу и средний возраст пациентов указаны в таблице 2. При статистическом анализе (критерий Краскела–Уоллиса, $p = 0,90$) представленные группы не отличались по возрасту. Группа пациентов, получавших аспирин, отличалась от группы пациентов, получавших

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

	Пациенты, получающие аспирин (М (Q3; Q5))	Пациенты, получающие клопидогрел (М (Q3; Q5))	Пациенты, получающие ДАТ (М (Q3; Q5))
Средний возраст, годы	61 (56; 67)	61 (54; 67)	60 (56; 73)
Мужчины, %	45,3	64,2	63,2
Женщины, %	54,7	35,8	36,8

Примечание: ДАТ — двойная антиагрегантная терапия.

Таблица 1

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМПЕДАНСНОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА АДЕНОЗИНДИФОСФАТА И КОЛЛАГЕНА (АППАРАТ CHRONO-LOG 590)

Показатель	Референтный интервал	Единицы измерения
Lag Time (АДФ)	13–32	с
Амплитуда агрегации (АДФ)	11–24	ом
Площадь под кривой агрегации (АДФ)	55–84	$\text{ом} \times \text{с}$
Lag Time (коллаген)	34–66	с
Амплитуда агрегации (коллаген)	15–25	ом
Площадь под кривой агрегации (коллаген)	64–91	$\text{ом} \times \text{с}$

Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

клопидогрел (точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,015$), по полу, однако группы пациентов, получавших аспирин и двойную антиагрегантную терапию, по полу не различались ($p = 0,16$), так же, как не различались по полу группы пациентов, получавших клопидогрел и двойную антиагрегантную терапию ($p = 0,57$).

Результаты и их обсуждение

Исследование агрегационной способности тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии у пациентов с ОНМК в анамнезе выявило закономерные изменения показателей агрегатограммы в зависимости от вида принимаемого препарата.

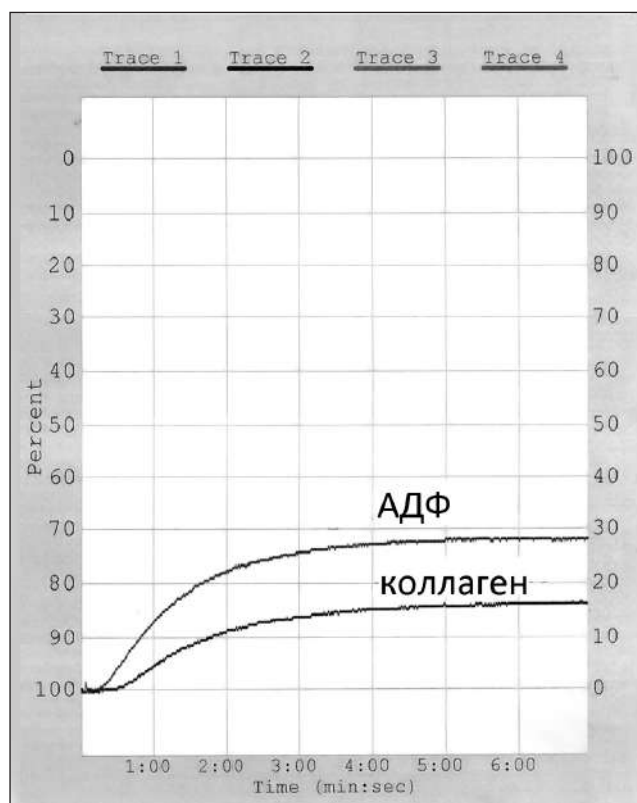
Для больных, получающих аспирин, характерны изменения коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов: удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до $74,0 \pm 1,1$ (доверительный интервал — $71,8-76,2$) с и уменьшение AUC до $53,8 \pm 1,1$ ($51,7-55,9$) $\text{ом} \times \text{с}$ с формированием сильной обратной линейной связи между этими показателями ($r = -0,78$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Для больных, находящихся на терапии препаратами клопидогрела 75 мг 1 раз в день, характерным было изменение АДФ-индуцированной

агрегации в соответствии с механизмом действия препарата — блокадой тромбоцитарных рецепторов к АДФ. Отмечено снижение амплитуды агрегации тромбоцитов до $8,8 \pm 0,8$ ($7,1-10,5$) ом и AUC до $37,6 \pm 3,5$ ($30,5-44,7$) $\text{ом} \times \text{с}$. Между этими двумя показателями определяется сильная положительная линейная связь ($r = 0,99$; $p < 0,05$). У этой же группы пациентов выявлено одновременное снижение коллаген-индуцированной агрегации: удлинение времени начала агрегации до $76,9 \pm 5,3$ ($66,3-87,5$) с и уменьшение AUC до $53,6 \pm 2,9$ ($47,4-59,5$) $\text{ом} \times \text{с}$. Между этими показателями также имелась достоверная линейная связь, однако обратная ($r = -0,78$; $p < 0,05$) (рис. 3).

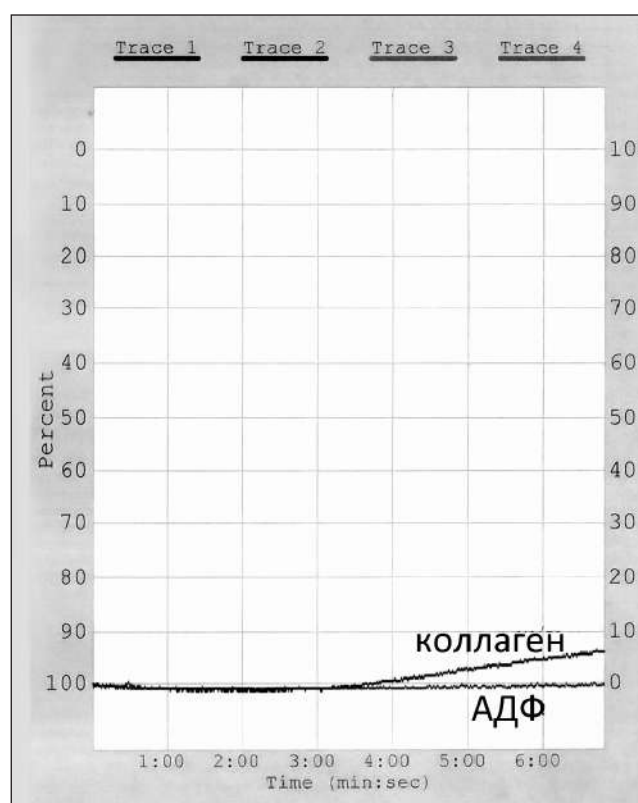
Объяснение полученных результатов лежит в механизме действия обоих препаратов. Клопидогрел является антагонистом P2Y₁₂ рецепторов к АДФ, и в случае хорошего фармакологического эффекта заблокированные рецепторы не способны воспринимать соответствующий внешний стимул. То есть результат исследования напрямую связан с механизмом действия препарата. Эффект аспирина реализуется через блокаду циклооксигеназы, прямого действия на АДФ-рецепторы нет, поэтому нет и снижения АДФ-индуцированной агрегации.

Рисунок 2. Снижение коллаген-индуцированной агрегации у больного К., принимающего аспирин в дозе 75 мг/сутки. Ответ на стимуляцию аденозиндифосфата сохранен



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

Рисунок 3. Снижение аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов у больного М., принимающего клопидогрел в дозе 75 мг/сутки. Одновременное уменьшение ответа на индукцию коллагеном



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

Независимо от причины ингибирования действия тромбоцитов (блокада АДФ-рецепторов или прерывание синтеза тромбоксана А₂ аспирином), тромбоциты воспринимают коллагеновый сигнал через неповрежденный рецептор GPIa, но утрачивают способность провести сигнал «изнутри наружу» на рецепторы к фибриногену GPIIb/IIIa для обеспечения склеивания клеток между собой (агрегация тромбоцитов).

При сравнении коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов, находящихся на терапии препаратами аспирина и клопидогрела (по Lag-Time и площади под кривой агрегации), не получено значимых различий ($p = 0,24$ и $p = 0,95$ соответственно). Однако с учетом имеющейся разницы между этими группами по полу можно считать, что отсутствие различий в ответе на аспирин и клопидогрел при оценке коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов является только тенденцией.

Группа пациентов, получающих ДАТ, составила 19 человек, что не позволило рассчитать достоверные доверительные интервалы. Но при анализе результатов импедансной агрегатометрии методом описательной статистики отмечалась тенденция к снижению АДФ-индуцированной агрегации (снижение AUC и амплитуды) и коллаген-индуцированной агрегации (удлинение времени начала агрегации и снижение AUC) (рис. 4).

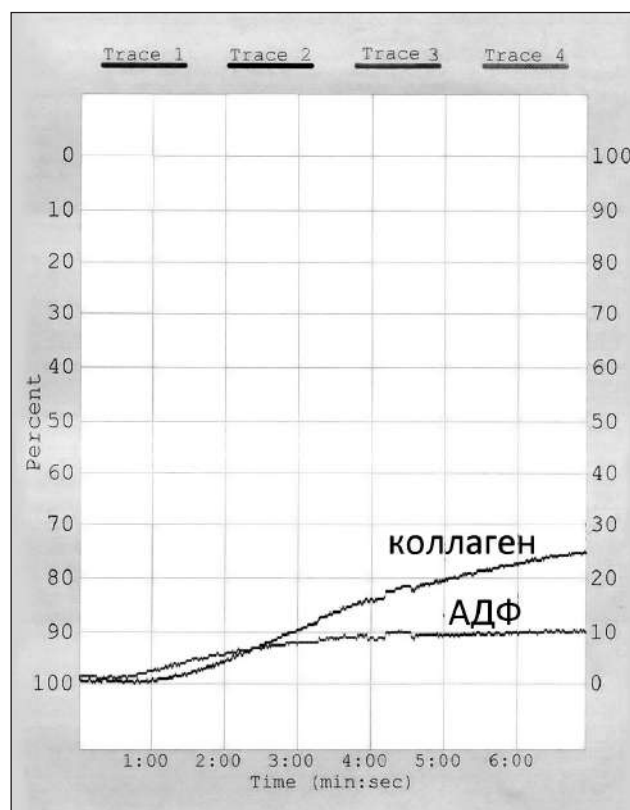
При сравнении результатов импедансной агрегатометрии пациентов, получающих аспирин, и пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, были выявлены значимые различия в медианах амплитуды 13 (10; 15) ом и 4 (2; 12) ом и площади под кривой 56,7 (44,2; 67,1) ом × с и 23,2 (10,6; 49,2) ом × с соответственно при исследовании АДФ-индуцированной агрегации.

Значимых различий в показателях импедансной агрегатометрии у пациентов, получающих ДАТ, и пациентов, получающих клопидогрел, не выявлено.

Особое место в амбулаторной практике занимают пациенты с сахарным диабетом, у которых риск развития сосудистых событий существенно повышен, в связи с чем они требуют особенно внимательного отношения, в том числе в оценке эффективности и безопасности антиагрегантной терапии. У 60 пациентов, включенных в анализ (18,5% случаев), сопутствующим диагнозом был сахарный диабет 2-го типа. Из них 47 пациентов находились на терапии препаратами аспирина, 11 — клопидогрелом, 2 пациента получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин + клопидогрел).

Сравнение результатов оценки тромбоцитарной функции у лиц с сахарным диабетом и без данно-

Рисунок 4. Снижение аденозиндифосфат-индуцированной и коллаген-индуцированной агрегации у больного К., принимающего двойную антиагрегантную терапию (клопидогрел 75 мг/сутки + аспирин 100 мг/сутки)



Примечание: АДФ — аденозиндифосфат.

го заболевания показало, что основные изменения касаются АДФ-индуцированной агрегации: наличие сахарного диабета не влияет на амплитуду и площадь под кривой при терапии препаратами аспирина. В то же время оба показателя имеют тенденцию к снижению ($p = 0,058$ и $p = 0,059$ соответственно, критерий ANOVA) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне приема клопидогрела по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена: $6,4 \pm 1,6$ против $9,4 \pm 0,7$ ом и $26,6 \pm 6,0$ против $40,5 \pm 3,1$ ом × с соответственно.

В некоторых публикациях имеются указания на повышение индуцированной агрегации при наличии сахарного диабета 2-го типа [16]. В других работах не найдено взаимосвязи между углеводным обменом и агрегацией тромбоцитов [17]. Остается дискуссионным вопрос об эффективности антиагрегантных препаратов у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [5]. Полученные нами данные в условиях высокой стандартизации преаналитического этапа исследования (постоянный персонал, осуществляющий венопункцию, близость лабораторного помещения и минимальные сроки от момента забора крови до проведения исследования, использование реагентов произво-

дителя оборудования, отсутствие лабораторной пробоподготовки, активирующей тромбоциты) представляются максимально объективными. Однако небольшая величина выборки (11 больных, принимающих клопидогрел) требует дополнительных исследований и клинических наблюдений. Тем не менее полученные для больных сахарным диабетом данные согласуются с результатами в целом по исследованной группе: клопидогрел активно блокирует АДФ-индуцированную агрегацию, определяет ответ тромбоцитов при двойной терапии, а также, вероятно, влияет и на другие внутриклеточные сигнальные механизмы, активированные при сахарном диабете. Кроме того, при известном вкладе дисфункции эндотелия у данной группы больных исследование тромбоцитов *in vitro* в условиях изоляции от сосудистой стенки может выявлять именно тромбоцитарные реакции на внешний стимул.

Анализ взаимосвязи между показателями импедансной агрегатометрии, липидного спектра крови, С-реактивным белком, фибриногеном, D-димером и фактором Виллебранда не выявил значимых связей между указанными показателями. Исключением стало наличие слабой положительной связи между площадью под кривой агрегации тромбоцитов у пациентов, получающих терапию клопидогрелом, и уровнем С-реактивного белка ($r = 0,37$; $p < 0,05$), а также с уровнем липопротеинов низкой плотности ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

В октябре 2016 года также проведено телефонное интервью 100 пациентов, которые были включены в данное исследование с целью выявления у них повторных транзиторных ишемических атак (ТИА) и ишемических инсультов, инфарктов миокарда, а также геморрагических осложнений за период от двух до трех лет после перенесенного ишемического инсульта. У 16 пациентов было выявлено повторное сердечно-сосудистое событие (неинвалидизирующий инсульт, ТИА, транзиторная монокулярная слепота или инфаркт миокарда). Один пациент умер от причин, не связанных с сердечно-сосудистой патологией. Жизнеугрожающих кровотечений не зафиксировано. У трех пациентов отмечено появление спонтанных, клинически незначимых подкожных гематом (2 пациента получают терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты, 1 — клопидогрелом). При статистическом анализе этих данных не выявлено связи между изменениями показателей импедансной агрегатометрии и развитием ишемических или геморрагических событий в данной подгруппе пациентов.

Выводы

В результате проведенной нами работы выявлены количественные изменения агрегации тромбоцитов на фоне терапии препаратами аспирина и клопидогрела, определяемые методом импедансной агрегатометрии с конкретными индукторами (АДФ и коллаген). Данные изменения, вероятно, могут служить дополнительным обоснованием оценки антиагрегантного эффекта указанных препаратов. При терапии аспирином целесообразно использовать в качестве индуктора коллаген, так как на фоне его приема происходит значимое удлинение времени начала агрегации тромбоцитов до $74,0 \pm 1,1$ с и уменьшение площади под кривой агрегации до $53,8 \pm 1,1$ ом $\times$ с. В то же время при терапии препаратами клопидогрела необходимо использовать оба индуктора, так как значимые изменения затрагивают как АДФ-индуцированную агрегацию (снижается амплитуда агрегации тромбоцитов до $8,8 \pm 0,8$ ом и AUC до $37,6 \pm 3,5$ ом $\times$ с), так и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов (удлиняется время начала агрегации до $76,9 \pm 5,3$ с и уменьшается AUC до $53,6 \pm 2,9$ ом $\times$ с). На фоне сахарного диабета 2-го типа отмечен феномен повышенной чувствительности к клопидогрелу *in vitro* у неврологических больных с ОНМК в анамнезе, что требует дальнейшего углубленного лабораторного и клинического анализа. С учетом возможного развития резистентности к действию антиагрегантных препаратов особенно полезно, по нашему мнению, данное исследование для пациентов, которым впервые назначается антиагрегантный препарат (исключение резистентности к препарату в условиях стартовой приверженности к терапии), для пациентов высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий, пациентов, которым производится смена антиагрегантной терапии, а также при подозрении врача на плохую приверженность пациента к терапии. Исследование должно быть продолжено в проспективном дизайне для определения клинической значимости выявленных реакций, их связи с нежелательными сердечно-сосудистыми событиями и возможности коррекции дозы антиагрегантных препаратов для улучшения результатов терапии и прогноза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблема инсульта в РФ: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2007;8:4–

10. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. The problem of stroke in Russia: the time of active joint action. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2007;8:4–10. In Russian].
2. Стаховская Л. В., Клочихина О. А., Богатырева М. Д., Коваленко В. В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010 гг.). *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2013;5:4–10. [Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, Kovalenko VV. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of territorial and population register (2009–2010). *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2013;5:4–10. In Russian].
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *Br Med J*. 2002;324(7329):71–86.
4. Скворцова В. И., Шаманов Н. А. Вторичная профилактика. Антитромботическая терапия. В: Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками: Бионика; 2008. 35 с. [Skvortsova VI, Shamanov NA Secondary prevention. Antithrombotic Therapy. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. Bionica, 2008. p. 35. In Russian].
5. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л., Малышева А. М., Полянская Ю. Н. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. *Клиницист*. 2011;2:72–79. [Martsevich SU, Kutishenko NP, Ginzburg ML, Malysheva AM, Polyanskaya UN. Antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic complications: the problem of efficiency, safety and commitment. *Clintisist = The Clinician*. 2011;2:72–79. In Russian].
6. Chen S, Shen Q, Tang Y, He L, Li Y, Li H et al. Efficacy and safety of adding clopidogrel to aspirin on stroke prevention among high vascular risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*. 2014;9(8):1–10. doi:10.1371/journal.pone.0104402
7. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):679–687. [The conclusion of the Council of multi-disciplinary experts of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery, Russian Scientific Society of endovascular diagnostics and treatment, the National Association for fighting strokes, the National Scientific Society of inflammation. The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular events in patients receiving antiplatelet therapy. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2014;10(6):679–687. In Russian].
8. Столяр М. А., Ольховский И. А. Определение аспирино-резистентности тромбоцитов in vitro по данным оптического и импедансометрического методов. *Вестник НГУ: серия биология, клиническая медицина*. 2012;10(5):36–42. [Stolyar MA, Olkhovskiy IA. Evaluation of aspirin platelet resistance in vitro according to the optical and impedance metric methods. *Bulletin of NSU: a series of biology, clinical medicine*. 2012;10(5):36–42. In Russian].
9. Ferguson A, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability review of the published literature. *Texas Heart Inst J*. 2008;35(3):313–320.
10. Oxley TJ, Dowling RJ, Mitchell PJ, Davis S, Yan B. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Frontiers in Neurology*. 2011;2:89. doi:10.3389/fneur.2011.00083
11. Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy. *Am J Cardiol*. 2009;227–233. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.022
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1693 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при транзиторной ишемической атаке. Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ishemicheskoy-atake> [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1693n approving the specialized medical care standard for transient ischemic attack. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8945-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1693n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-tranzitornoy-ishemicheskoy-atake>. In Russian].
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1692 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при внутримозговом кровоизлиянии (консервативное лечение). Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie> [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 g № 1692n approving the specialized medical care standards in intracerebral hemorrhage (conservative treatment). Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8969-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1692n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-vnutrimozgovom-krovoizliyanii-konservativnoe-lechenie>. In Russian].
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1740 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга. Доступен с: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1740n approving the specialized medical care standard in cerebral infarction. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga>. In Russian].
15. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 1749 н от 29.12.2012 г. об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при субарахноидальном кровоизлиянии (консервативное лечение). Доступен с: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079> [Russian Ministry of Health Order of 29.12.2012 № 1749n approving the specialized medical care standard in subarachnoid hemorrhage (conservative treatment). Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=145061&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.02678298372872079>. In Russian].
16. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Захарова М. Ю., Клочихина Н. Н., Роднина О. С., Солпов А. В. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2012;2:49–53. [Kuznik BI, Vitkovskii YA, Zakharova MY, Kluchereva NN, Rodnina OS, Solpov AV. Aggregation activity of blood cells in

patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *Diabetes*. 2012;2:49–53. In Russian].

17. Агаркова С. А., Филатова О. В., Костюченко Г. И. Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с сахарным диабетом второго типа при приеме ацетилсалициловой кислоты. *Известия Алтайского государственного университета*. 2014;15–19. doi:10.14258/izvasu (2014)3.2–01. [Agarkova SA, Filatova OV, Kostuchenko GI. Platelet aggregation activity in women with diabetes of the second type when receiving acetylsalicylic acid. *The News of Altai State University*. 2014;15–19. doi:10.14258/izvasu (2014)3.2–01. In Russian].

Информация об авторах

Родионова Ольга Валентиновна — врач-невролог неврологического отделения № 1 клиники научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Сорокоумов Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике Северо-Западного федерального округа; врач-гематолог СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Богатенкова Юлия Дмитриевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующая неврологическим отделением СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Мнускина Марина Михайловна — заведующая клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Крупоткина Ирина Георгиевна — кандидат биологических наук, врач клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1»;

Исаева Людмила Александровна — врач клинико-диагностической лаборатории СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 1».

Author information

Olga V. Rodionova, MD, Neurologist, Neurological Department № 1, Research Institute, Neurology Clinic, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Viktor A. Sorokoumov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Tatyana V. Vavilova, MD, PhD, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Chief Out-of-Staff Specialist of Clinical Laboratory Diagnostics of the Northwestern Federal District, Hematologist, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Yuliya D. Bogatenkova, MD, PhD, Neurologist, Head, Neurological Department, City Consultation and Diagnostic center № 1;

Marina M. Mnuskina, MD, Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Irina G. Krupotkina, PhD in Biology, Physician, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1;

Lyudmila A. Isaeva, MD, Physician, Clinical and Diagnostic Laboratory, City Consultation and Diagnostic Center № 1.