

11-ДЕГИДРОТРОМБОКСАН В2 КАК МАРКЕР РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

К. Ю. Лукьянец , И. Ю. Пчелин 

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

✉ Лукьянец Ксения Юрьевна — kseniia.lukianets@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. Понятие «резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК)» характеризуется как ее неспособность снижать продукцию тромбосана А2 и ингибировать активацию и агрегацию тромбоцитов. Одним из методов оценки резистентности к АСК является определение концентрации 11-дегидротромбосана В2 в моче. Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи уровня 11-дегидротромбосана В2 в моче и других клинико-лабораторных показателей с наличием в анамнезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих АСК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В поперечное исследование включены 82 пациента со стабильной ИБС, получающих терапию аспирином в дозе 75–150 мг в сутки. В качестве маркера резистентности к АСК оценивался уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче. Статистический анализ включал в себя использование U-критерия Манна-Уитни, анализа ROC-кривых, многофакторной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медиана 11-дегидротромбосана В2 в моче у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе и без них составила 587,8 (Q1–Q3 512,8–800,3) пг/мг креатинина и 438,3 (Q1–Q3 337,6–577,9) пг/мг креатинина, соответственно ($p=0,001$). Пороговое значение уровня 11-дегидротромбосана В2 в моче, которое прогнозировало высокий риск сердечно-сосудистых событий, составило 521,1 пг/мг креатинина, у 36 (43,9%) пациентов концентрация исследуемого метаболита превышала полученное значение. В ходе регрессионного анализа построена модель, включающая количество тромбоцитов, уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче и наличие сахарного диабета 2 типа и характеризующая зависимость наличия в анамнезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий от указанных параметров. Чувствительность и специфичность полученной модели составили 55% и 88,9%, соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов со стабильной ИБС, перенесших сердечно-сосудистые события, антитромбоцитарный эффект аспирина слабее, чем у пациентов без перенесенного инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта.


КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота, аспирин, резистентность к аспирину, тромбоциты, 11-дегидротромбосан В2.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю. 11-дегидротромбосан В2 как маркер резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Juvenis scientia. 2023. Том 9. № 4. С. 42-52. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_4_42-52. EDN: ХОРУWR.

Original article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_4_42-52
EDN: XOPUWR**11-DEHYDROTHROMBOXANE B2 AS A MARKER OF ACETYLSALICYLIC ACID RESISTANCE IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE**K. Yu. Lukianets , I. Yu. Pchelin 

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

 Lukianets Kseniia — kseniia.lukianets@yandex.ru

INTRODUCTION. Acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) resistance is the inability to reduce thromboxane A2 synthesis in platelets and inhibit platelets activation and aggregation while taking ASA. Assessment of urinary 11-dehydrothromboxane B2 (11-dhTxB2) levels is one of the methods to identify aspirin resistance. Our research aimed to investigate whether urinary 11-dhTxB2 levels and other clinical and laboratory parameters are associated with a history of major adverse cardiovascular events (MACE) including myocardial infarction and ischaemic stroke in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease.

PATIENTS AND METHODS. In a cross-sectional study we investigated 82 patients with stable coronary artery disease who took ASA at doses of 75–150 mg/day. We used the evaluation of the urinary 11-dhTxB2 levels standardized by creatinine as a method to identify aspirin resistance. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U-test, ROC-analysis and multivariable logistic regression.

RESULTS. The medians of urinary 11-dehydrothromboxane B2 level in patients with and without MACE were 587.8 (Q1-Q3 512.8–800.3) pg/mg creatinine and 438.3 (Q1-Q3 337.6–577.9) pg/mg creatinine, respectively ($p=0.001$). The threshold level of urinary 11-dhTxB2, which predicted a high risk of aspirin resistance, was 521.1 pg/mg creatinine, and in 36 (43.9%) patients the concentration of the 11-dhTxB2 exceeded this level. The regression model characterising the dependence of the presence of a history of MACE was constructed. It included platelet count, urinary levels of 11-dhTxB2 and the presence of type 2 diabetes. Sensitivity and specificity of the model were 55% and 88.9%, respectively.

CONCLUSIONS. The results of the study demonstrate that the antiplatelet effect of aspirin is weaker in stable coronary artery disease patients with a history of MACE than in those without a history of MACE.

KEYWORDS: acetylsalicylic acid, aspirin, aspirin resistance, platelets, 11-dehydrothromboxane B2.

FOR CITATION: Lukianets KY, Pchelin IY. 11-dehydrothromboxane B2 as a marker of acetylsalicylic acid resistance in patients with stable coronary artery disease. *Juvenis scientia*. 2023;9(4):42-52. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_4_42-52.



ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является одним из наиболее часто назначаемых препаратов по всему миру. Основная область ее применения — вторичная профилактика атеротромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемическими инсультами. Несмотря на появляющиеся данные систематических обзоров о преимуществах монотерапии ингибиторами рецепторов P2Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел) в отношении вторичной профилактики [1, 2], аспирин по-прежнему остается препаратом выбора у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в странах Европы, США и в Российской Федерации.

Эффективность антитромбоцитарной терапии является одной из важных проблем в кардиологической и терапевтической практике. Так, в России за 2021 год ведущей причиной смертности является смерть от болезней системы кровообращения (933986 человек, 58,1% от общего числа умерших), из них от ишемической болезни сердца скончались 507793 человека (31,6% от общего числа умерших) [3]. Несмотря на тенденцию последних лет к некоторому снижению смертности от болезней системы кровообращения на территории Российской Федерации, ишемическая болезнь сердца, в том числе ее острые формы, как правило, связанные с развитием тромбоза коронарных артерий, продолжает занимать среди причин смерти лидирующую позицию.

Применение ацетилсалициловой кислоты, изученное в десятках крупных исследований, в рамках золотого стандарта профилактики вторичных тромботических осложнений, к сожалению, не может полностью предотвратить их развитие у части пациентов. В процессе изучения данного явления появилось понятие «резистентность к аспирину», которое на сегодняшний день не имеет общепринятого определения, но, как правило, характеризуется как неспособность аспирина ингибировать активацию и агрегацию тромбоцитов из-за недостаточного снижения продукции тромбоксана А₂. По данным литературы, частота выявления резистентности к аспирину у пациентов составляет в среднем около 20–30%, а по некоторым

данным до 60% [4–9]. По данным литературы, неэффективность терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциирована со значительным количеством факторов риска, способствующих повышению реактивности и оборота тромбоцитов, таких как избыточная масса тела, курение, хроническая гипергликемия, перенесенное аортокоронарное шунтирование, хроническая болезнь почек и других [9].

Среди методов, оценивающих тромбоксан-зависимую функцию тромбоцитов, одним из перспективных тестов является определение концентрации в моче 11-дегидротромбоксана В₂, одного из метаболитов тромбоксана А₂, приводящего к агрегации тромбоцитов, с помощью иммуноферментного анализа. Высокий уровень 11-дегидротромбоксана В₂ в моче у пациентов на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой свидетельствует о недостаточном ингибировании синтеза тромбоксана А₂, продолжающейся активации и агрегации тромбоцитов и, следовательно, о высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [4, 6, 10–13].

Таким образом, с учетом данных опубликованных исследований, прослеживается роль повышенного уровня 11-дегидротромбоксана В₂ в моче на фоне приема ацетилсалициловой кислоты как маркера недостаточного ингибирования функции тромбоцитов и высокого риска развития таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение взаимосвязи концентрации 11-дегидротромбоксана В₂ в моче и других клинико-лабораторных показателей, ассоциированных с наличием в анамнезе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получающих терапию ацетилсалициловой кислотой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечное исследование включены 82 пациента (65 женщин и 17 мужчин) со стабильной ишемической болезнью сердца, которые в качестве

антиромбоцитарного агента принимали ацетилсалициловую кислоту в низких дозах (75–150 мг в сутки). Возраст обследуемых находился в пределах от 58 до 90 лет, все включенные в исследование пациенты не являлись активными курильщиками.

Нами были проанализированы данные клинического анализа крови, липидограммы (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов), уровня глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, креатинина в сыворотке крови, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), электрокардиографии и эхокардиографии. Основными анализируемыми показателями эхокардиографии были фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), оцениваемая по методу Симпсона, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ, соответственно), расчетный уровень систолического давления в легочной артерии (p в ЛА). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-ЕР1 от 2021 года. Кроме этого, был оценен уровень 11-дегидротромбоксана В2 в разовой порции утренней мочи с помощью иммуноферментного анализа (реактивы Enzo Life Sciences, Швейцария), полученные результаты стандартизировались по креатинину мочи, оценивавшегося также с помощью иммуноферментного анализа (реактивы Quidel, США). Всем пациентам была измерена окружность талии и окружность бедер, вычислено соотношение окружности талии к окружности бедер. При включении пациентов в исследование учитывались неблагоприятные сердечно-сосудистые события в анамнезе в течение предшествующих трех лет, прием ацетилсалициловой кислоты и других лекарственных препаратов констатировался по данным медицинской документации и подтверждался со слов пациента.

В таблице 1 представлены основные клинико-лабораторные показатели пациентов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ полученных данных проводился с помощью языка программирования R (версия 4.2.3) и с использованием среды разработки RStudio 2023.06.1+524 и пакетов `stats 4.2.3`, `ROCI 2.1.1` и `ggstatsplot 0.12.0`.

При оценке количественных признаков в основной группе и в подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка при числе исследуемых < 50 и критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при числе исследуемых 50 и более, эксцесса, асимметрии и анализа гистограммы.

При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (SD) и границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы, значений нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$), максимального и минимального значений. При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи количественных признаков и их распределении, отличном от нормального, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Факторы, которые могут быть связаны с развитием инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в прошлом и являющиеся общепризнанными факторами риска, оценены с помощью многофакторной логистической регрессии и представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для построения регрессион-

Таблица 1

Основные клинико-лабораторные характеристики обследованных пациентов

Показатель	M±SD / Me	95% ДИ / Q1–Q3
Индекс массы тела, кг/м ²	30,5	26,1–34,5
Окружность талии / окружность бедер	0,90±0,06	0,89–0,92
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,1	5,7–7,9
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,4±0,5	4,3–4,5
Гемоглобин, г/л	132	122–138
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	231	194–267
MPV, фл	9,1	8,6–9,8
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,8	5,4–6,7
Общий холестерин, ммоль/л	4,93±1,18	4,67–5,19
ЛПНП, ммоль/л	2,81	2,09–3,41
ЛПВП, ммоль/л	1,56	1,11–1,82
Триглицериды, ммоль/л	1,28	0,85–1,73
АЛТ, ед/л	17	14–19
АСТ, ед/л	17	13–23
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7	9,2–18,3
Креатинин, мкмоль/л	98	88–116
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	56	43–64
МНО	0,95	0,85–1,06
АЧТВ, сек	31,3	28,5–34,9
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	122,5	103–137,5
Расчетное давление в легочной артерии, мм рт.ст.	35	31–44
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	27±5	25–29
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	47	44–49
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	33	28–37
Фракция выброса левого желудочка, %	62	60–67

ной модели использован метод пошагового исключения факторов с использованием теста Вальда, в итоговую модель вошли только факторы, обладающие статистической значимостью (значение $p < 0,05$). Для удобства клинической трактовки концентрация 11-дегидротромбоксана В2 включалась в регрессионную модель с единицей измерения 10^2 пг/мг креатинина.

Критический уровень статистической значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Визуализация данных осуществлялась с помощью языка программирования R с использованием пакетов `ggplot2` 3.4.2, `ROCit` 2.1.1 и `ggstatsplot` 0.12.0.

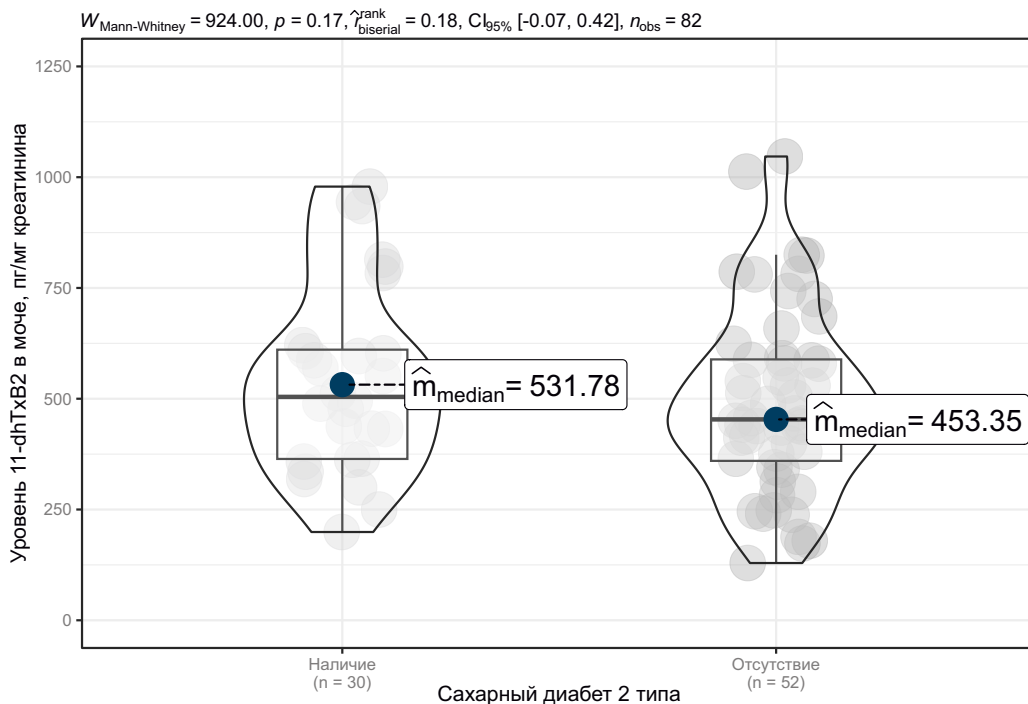


Рисунок 1. График зависимости уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче от наличия в анамнезе инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче составила 488,7 (Q1–Q3 364,5–621,1) пг/мг креатинина, минимальный и максимальный уровень исследуемого метаболита составил 129 и 9100 пг/мг креатинина, соответственно.

Уровень 11-дегидротромбоксана В2 в моче не имел статистически значимых взаимосвязей с возрастом, индексом массы тела, с показателями функции печени (АЛТ, АСТ, общего билирубина), уровнем СКФ (СКД-ЕР1), с уровнем МНО и АЧТВ, уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, приемом гиполипидемической терапии (статинов), а также с используемым блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или ингибиторов рецепторов ангиотензина II).

Женский пол ассоциирован с более высоким уровнем 11-дегидротромбоксана В2 в моче — ме-

диана исследуемого метаболита у женщин составила 512,3 (Q1–Q3: 380,4–624,1) пг/мг креатинина, у мужчин 441,3 (Q1–Q3: 264,1–489,9) пг/мг креатинина, однако различия не являлись статистически значимыми ($p=0,083$).

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация 11-дегидротромбоксана В2 в разовой порции мочи была выше, чем у пациентов без сахарного диабета в анамнезе, медиана исследуемого метаболита составила 531,8 (Q1–Q3 364,8–783,8) и 453,4 (Q1–Q3 355–589,7) пг/мг креатинина, соответственно, различия также не являлись статистически значимыми ($p=0,166$).

При анализе уровня 11-дегидротромбоксана В2 в разовой порции мочи в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда или ОНМК по ишемическому типу выявлены более высокие значения исследуемого метаболита у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе. Медиана 11-дегидротромбо-

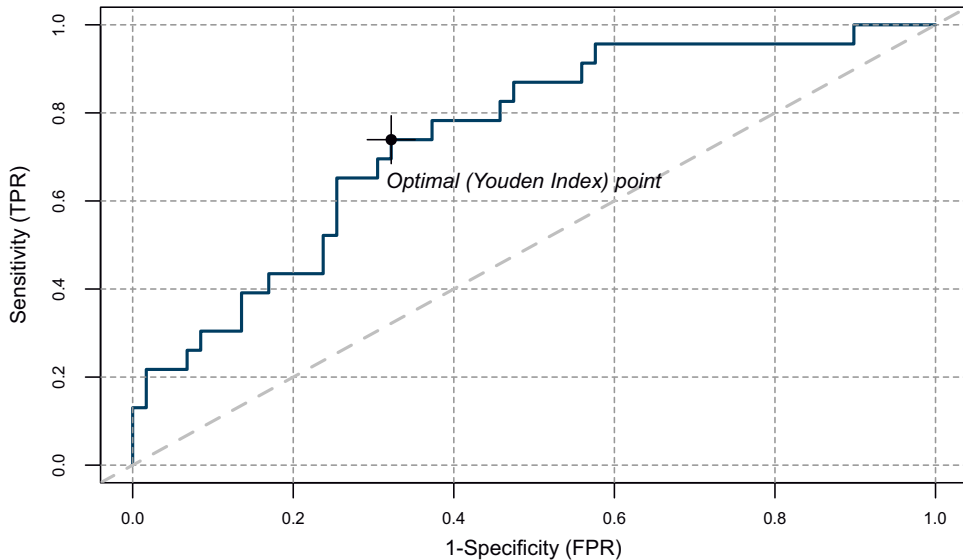


Рисунок 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности резистентности к ацетилсалициловой кислоте от уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче.

ксана В2 в моче у таких пациентов составила 587,8 (Q1–Q3 512,8–800,3) пг/мг креатинина, у пациентов без инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта в анамнезе уровень исследуемого метаболита составил 438,3 (Q1–Q3 337,6–577,9) пг/мг креатинина, данные различия являются статистически значимыми ($p=0,001$) (рис. 1).

В связи с особенностями используемого метода в литературе нет общепринятой пороговой концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в моче, превышение которой говорило бы о резистентности пациентов к ацетилсалициловой кислоте. В нашем исследовании для определения порогового значения мы использовали метод анализа ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи уровня 11-дегидротромбоксана В2 в моче и наличия сердечно-сосудистых событий в анамнезе, составила $0,746 \pm 0,058$ с 95% ДИ: $0,633–0,860$. Полученная модель являлась статистически значимой ($p=0,001$) (рис. 2).

Пороговое значение концентрации 11-дегидротромбоксана В2 в точке cut-off равно 521,1 пг/мг креатинина. При концентрации равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск резистентности к ацетилсалициловой кис-

лоте. Чувствительность и специфичность метода составили 73,9% и 67,8% соответственно. В нашей выборке из 82 пациентов уровень 11-дегидротромбоксана В2 в разовой порции мочи превышал полученное пороговое значение у 36 (43,9%) человек.

Зависимость наличия в анамнезе инфарктов миокарда и/или ОНМК по ишемическому типу у пациентов с кардиоренальным синдромом после коррекции с учетом пола и возраста описывается следующим уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \\ z = -7,95 + 1,85 \times X_{DM} + 0,014 \times X_{PLT} + 0,004 \times X_{11-dhtxb2} \quad (1)$$

где p = вероятность наличия в анамнезе инфарктов миокарда и/или ОНМК по ишемическому типу, X_{DM} — это сахарный диабет 2 типа в анамнезе (0 — пациенты без диабета, 1 — пациенты с диабетом), X_{PLT} — количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), $X_{11-dhtxb2}$ — уровень 11-дегидротромбоксана В2 в разовой порции мочи ($\times 10^2$ пг/мг креатинина).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, модель (1) определяет 41,1% дисперсии

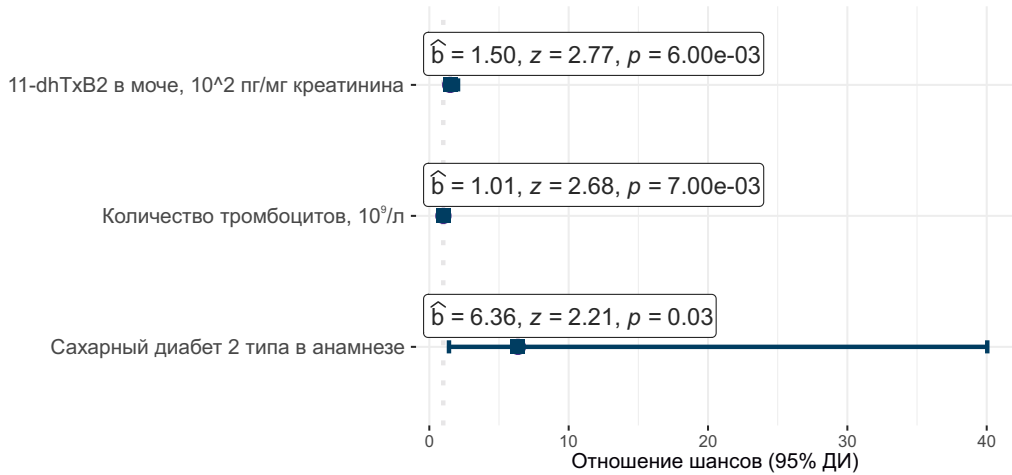


Рисунок 3. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов наличия инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта в анамнезе.

вероятности наличия в анамнезе таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и/или ишемический инсульт.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как наличие сахарного диабета 2 типа, уровень тромбоцитов и уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче и курение, имеют прямую связь с вероятностью наличия сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Так, наличие сахарного диабета 2 типа в анамнезе увеличивает шансы наличия инфаркта миокарда и/или инсульта в 6,36 раза (95 % ДИ: 1,41–40,04), увеличение количества тромбоцитов на 10^9 /л увеличивает шансы в 1,01 раза (95 % ДИ: 1,004–1,03), увеличение 11-дегидротромбосана В2 в моче на 100 пг/мг креатинина увеличивает шансы наличия инфаркта миокарда и/или ОНМК по ишемическому типу в анамнезе в 1,5 раза (95 % ДИ: 1,17–2,06) (рис. 3).

Пороговое значение логистической функции Р составило 50 %. При значениях $P < 50\%$ отмечался низкий риск наличия инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта в анамнезе, при $P > 50\%$ — высокий риск. Чувствительность получившейся модели составила 55 %, специфичность — 88,9 %, диагностическая эффективность — 78,5 %.

Таким образом, в нашем исследовании уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче, высокое число тромбоцитов, наличие сахарного диабета 2 типа

у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, находящихся на терапии ацетилсалициловой кислотой, являлись независимыми факторами, ассоциированными с наличием инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта в анамнезе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет — заболевание, которое является значимым фактором риска ишемической болезни сердца, острого нарушения мозгового кровообращения, также ишемическая болезнь сердца является одной из ведущих причин смерти пациентов с сахарным диабетом [14, 15]. Так, по данным метаанализа Emerging Risk Factor Collaboration отношение рисков коронарной смерти у пациентов с сахарным диабетом выше в 2,31 раза по сравнению с пациентами без сахарного диабета [15]. Хроническая гипергликемия является одним из наиболее распространенных факторов риска развития резистентности к ацетилсалициловой кислоте [9]. При сахарном диабете наблюдается повышение оборота тромбоцитов, которое считается одной из основных причин устойчивости к терапии аспирином [16], также происходят процессы гликозилирования белков на поверхности мембраны тромбоцитов, это заметно снижает текучесть мембраны и стимулирует последующую адгезию тромбоцитов [17, 18]. В условиях гиперосмолярности, вызванной

гипергликемией, также активируется экспрессия GPIIb/IIIa и P-селектина на мембране тромбоцитов [17] и наблюдается снижение выработки оксида азота эндотелиоцитами [19]. Еще одним возможным механизмом формирования резистентности к аспирину на фоне хронической гипергликемии может быть повышение активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и продолжение выработки тромбосана A2, например, моноциты, макрофаги и эндотелиоциты могут экспрессировать ЦОГ-2 в ответ на провоспалительные стимулы [20].

Несмотря на многообразие факторов, способных изменять ответ тромбоцитов на терапию ацетилсалициловой кислотой, в нашем исследовании не подтверждено влияние курения ввиду отсутствия в выборке курящих пациентов, приема статинов, избыточной массы тела, перенесенных сердечно-сосудистых вмешательств (стентирования коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования).

На сегодняшний день Европейское общество кардиологов не рекомендует рутинно оценивать функцию тромбоцитов на фоне приема антиагрегантной терапии, однако допускает дезэскалацию терапии на основе оценки функции тромбоцитов [21, 22]. В то же время в литературе нет качественных проспективных исследований, в которых раскрывалась бы роль высокой реактивности тромбоцитов, определяемой с помощью 11-дегидротромбосана В2 в моче, на фоне проводимой антиагрегантной терапии в развитии повторных инфарктов миокарда. Оценка функции тромбоцитов именно у этой категории пациентов определено заслуживает дальнейшего изучения в хорошо спланированных проспективных исследованиях с достаточной мощностью. Это может быть толчком к развитию персонализированного подхода в отношении антитромбоцитарной терапии в рамках вторичной профилактики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Несмотря на то, что полученные данные согласуются с данными литературы, наше исследование имеет ряд ограничений, которые не позволяют достоверно интерпретировать полученные результаты. Во-первых, в рамках выбранного поперечного

типа исследования не было возможности оценить динамику уровня 11-дегидротромбосана В2 в моче и сопоставить ее с клинической картиной в ходе динамического наблюдения. Во-вторых, регрессионный анализ проводился с использованием анамнестических данных, полученных ретроспективно, в связи с чем отследить зависимость обнаружения высоких концентраций 11-дегидротромбосана В2 в моче и развития инфаркта миокарда и/или ишемического инсульта, а следовательно, и возможную причинно-следственную связь не представлялось возможным. Недостаток таких данных, как длительность течения сахарного диабета, динамика течения хронической болезни почек не позволяют в полной мере оценить их возможное влияние на уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче. Сведения о комплаенсе в отношении принимаемой терапии были получены в ходе опроса пациентов при включении в исследование и в ходе анализа данных медицинской документации, что может вносить определенную систематическую ошибку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что высокий уровень 11-дегидротромбосана В2 в моче может рассматриваться как маркер продолжающейся активации и агрегации тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты и, соответственно, как маркер высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Дальнейшее изучение клинического значения этого метаболита тромбосана А2 в проспективных исследованиях может способствовать развитию персонализированного подхода в отношении антитромбоцитарной терапии.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Aggarwal D, Bhatia K, Chunawala ZS, et al. *P2Y12 inhibitor versus aspirin monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized trials*. Eur Heart J Open. **2022**;2(2):oeac019ю DOI: 10.1093/ehjopen/oeac019.
2. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, et al. *P2Y12 Inhibitor or Aspirin Monotherapy for Secondary Prevention of Coronary Events*. J Am Coll Cardiol. **2023**;82(2):89-105. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.051.
3. Федеральная служба государственной статистики. *Демография*. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
4. Li J, Song M, Jian Z, et al. *Laboratory aspirin resistance and the risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease on confirmed aspirin adherence*. J Atheroscler Thromb. **2014**;21(3):239-247. DOI: 10.5551/jat.19521.
5. Clavijo LC, Al-Asady N, Dhillon A, et al. *Prevalence of high on-treatment (aspirin and clopidogrel) platelet reactivity in patients with critical limb ischemia*. Cardiovasc Revasc Med. **2018**;19(5 Pt A):516-520. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.10.013.
6. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. *Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis*. BMJ. **2008**;336(7637):195-198. DOI: 10.1136/bmj.39430.529549.BE.
7. Khan H, Gallant R, Jain S, et al. *Ticagrelor as an Alternative Antiplatelet Therapy in Cardiac Patients Non-Sensitive to Aspirin*. Medicina (Kaunas). **2020**;56(10):519. DOI: 10.3390/medicina56100519.
8. Schwartz KA. *Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance*. Neurohospitalist. **2011**;1(2):94-103. DOI: 10.1177/1941875210395776.
9. Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю. *Резистентность к терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты: факторы риска, механизмы, методы диагностики // Juvenis Scientia*. **2020**. Т. 6, № 2. С. 16-34. [Lukianets KY, Pchelin IY. *Acetylsalicylic acid resistance: risk factors, mechanisms, diagnostic tests*. Juvenis Scientia. **2020**;6(2):16-34. (in Russ)]. DOI: 10.32415/jscientia_2020_6_2_16-34. EDN: SPYAAAX.
10. McCullough PA, Vasudevan A, Sathyamoorthy M, et al. *Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease*. Am J Cardiol. **2017**;119(7):972-977. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
11. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al. *Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk*. Circulation. **2008**;118(17):1705-1712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
12. Vasudevan A, Bottiglieri T, Tecson KM, et al. *Residual thromboxane activity and oxidative stress: influence on mortality in patients with stable coronary artery disease*. Coron Artery Dis. **2017**;28(4):287-293. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000461.
13. Van Oosterom N, Barras M, Cottrell N, Bird R. *Platelet Function Assays for the Diagnosis of Aspirin Resistance*. Platelets. **2022**;33(3):329-338. DOI: 10.1080/09537104.2021.1942816.
14. Paven E, Dillinger JG, Bal Dit Sollier C, et al. *Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Metab. **2020**;46(5):370-376. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.11.002.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD*. Eur Heart J. **2020**;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
16. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. *Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease*. Am Heart J. **2012**;164(4):600-606.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
17. Kaur R, Kaur M, Singh J. *Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies*. Cardiovasc Diabetol. **2018**;17(1):121. DOI: 10.1186/s12933-018-0763-3.

18. Simeone P, Boccatonda A, Liani R, Santilli F. *Significance of urinary 11-dehydro-thromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis*. Ageing Res Rev. **2018**;48:51-78. DOI: 10.1016/j.arr.2018.09.004.
19. Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. *Platelet dysfunction in type 2 diabetes*. Diabetes Care. **2001**;24(8):1476-1485. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1476.
20. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GY. *Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease*. Curr Opin Pharmacol. **2013**;13(2):242-250. DOI: 10.1016/j.coph.2012.12.004.
21. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. *2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J. **2021**;42(14):1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
22. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. *Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Eur Heart J. **2014**;35(4):209-215. DOI: 10.1093/eurheartj/eh375.

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Лукьянец Ксения Юрьевна, аспирант кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0002-8910-7888; email: kseniia.lukianets@yandex.ru.

✉ Lukianets Kseniia Yurevna, Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-8910-7888; email: kseniia.lukianets@yandex.ru.

Пчелин Иван Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Pchelin Ivan Yurevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-8529-3890.

Поступила в редакцию: 30.07.2023

Принята к печати: 18.08.2023

Опубликована: 30.08.2023