

**АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК МАРКЕР РИСКА
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**М.В. Кручинина^{1,4}, А.А. Громов¹, А.В. Рабко¹, П.А. Абдуллаева¹, В.А. Баум¹, В.М. Генералов²,
К.В. Генералов², В.Н. Кручинин³, С.В. Рыхлицкий³, Г.В. Шувалов⁵**

¹ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
630559, Новосибирская область, пос. Кольцово

² ФГБУН Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

⁴ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

⁵ ФГУП Сибирский государственный ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский институт метрологии
630004, г. Новосибирск, просп. Димитрова, 4

Представлены возможные механизмы развития аспиринорезистентности, участия тромбоцитов в тромбообразовании, воспалении и атерогенезе. Исследовано наличие ассоциаций между состоянием резистентности к аспирину и риском развития тромботических осложнений у лиц, не применяющих аспирин, и возможность использования аспиринорезистентности для оценки индивидуального риска тромбоэмболических осложнений у 492 пациентов (средний возраст $56,2 \pm 0,9$ года) с артериальной гипертензией I–II стадии и без таковой. Изучены показатели агрегации тромбоцитов в подгруппах пациентов, отличных по риску развития венозных тромбоэмболических осложнений, по реакции на блокатор циклооксигеназы. Выявлено, что проводимая антиагрегантная терапия эффективна у 50–60 % лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у ~ 40 % пациентов отмечаются признаки относительной резистентности к антиагрегантам. Резистентность к терапевтическим дозам антиагрегантов мно-

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, рук. группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@ Rambler.ru

Рабко Анна Владимировна – врач-кардиолог Центра профилактики и лечения тромбозов Научно-клинического отделения, e-mail: annarabko@yandex.ru

Абдуллаева Парвин Альзамин-кызы – ординатор по специальности «терапия», e-mail: parvinki@mail.ru

Баум Владимир Арвитович – врач клинической лабораторной диагностики Центра профилактики и лечения тромбозов в Центре медицинской профилактики, e-mail: baum-sv@yandex.ru

Генералов Владимир Михайлович – д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник отдела биофизики и экологических исследований, e-mail: vmgeneral@mail.ru

Генералов Константин Владимирович – инженер-программист отдела информационных технологий, e-mail: generalkonstantin@me.com

Кручинин Владимир Николаевич – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории эллипсометрии, e-mail: kruch@isp.nsc.ru

Рыхлицкий Сергей Владимирович – канд. техн. наук, зав. лабораторией эллипсометрии, e-mail: rhl@isp.nsc.ru

Шувалов Геннадий Владимирович – канд. техн. наук, директор, e-mail: director@sniim.ru

© Кручинина М.В., Громов А.А., Рабко А.В., Абдуллаева П.А., Баум В.А., Генералов В.М., Генералов К.В., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В., Шувалов Г.В., 2018

гофакторна, однако определенную роль в ней составляет наличие шунта между тромбоксансинтетазой и липоксигеназой. Вероятно наличие влияния воспаления на развитие аспиринорезистентности через увеличение синтеза 12-НЕТЕ, тромбоксана и лейкотриенов. Аспиринорезистентность является фактором риска развития венозных тромботических осложнений вне зависимости от применения антиагрегантной терапии. Установлено, что наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями агрегации тромбоцитов, как коэффициент К ((АДФ5 % – АДФ 5 % + Asp) × 100/АДФ 5 %) (AUC 0,995) и АДФ 5 % (AUC 0,713). Изменение агрегации тромбоцитов в ответ на аспирин в тесте *in vitro* может быть использовано как для выявления лиц с высоким риском тромботических осложнений, так и для оценки индивидуального риска (специфичность 92,9–98,2 %, чувствительность 83,7–93 %).

Ключевые слова: аспиринорезистентность, механизмы, маркер, риск, венозные тромбоземблические осложнения.

Нерешенные проблемы антитромботической терапии ограничивают ее эффективность [1–3]. Для создания новых подходов в лечении необходимо выявление неизвестных свойств тромбоцитов для расширения нашего представления об участии тромбоцитов в тромбообразовании, воспалении и атерогенезе.

В 2018 г. обнаружено участие регулятора липидного метаболизма тромбоцитов АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) в активации и агрегации тромбоцитов через коллаген-индуцируемые реакции [4]. Обнаружен механизм активации тромбоцитов с помощью рецептора CD36, реагирующего с окисленными липопротеинами низкой плотности, через продукцию супероксидного радикала [5]. Ранее отмечена центральная роль тромбоцитарных микровезикул среди клеточных микрочастиц в реакциях интернализации клеточного ответа и центральная роль в ней 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (12-НЕТЕ), продукта тромбоцитарной липоксигеназы [6]. Высокая концентрация 12-НЕТЕ в атеросклеротических бляшках позволяет предположить большую долю участия тромбоцитов в атерогенезе. Новые данные предполагают возникновение вопросов о возможном влиянии воспаления и атерогенеза на эффективность терапии аспирином.

Уменьшение агрегации тромбоцитов под влиянием ацетилсалициловой кислоты впервые обнаружил J. O'Brien в 1954 г. Роль аспирина в качестве ингибитора синтеза простагландинов была продемонстрирована в 1971 г., и препарат занял ведущие позиции в профилактике тромботического риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако отмечалось, что его использование обеспечивает антитромботическую защиту лишь части пациентов.

Широкомасштабные исследования, проводимые в последние два десятилетия, посвященные применению аспирина при сердечно-сосудистых заболеваниях, свидетельствуют об ограниченной

эффективности препарата. По данным крупнейшего метаанализа, включившего 287 исследований и 135 000 пациентов (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002 г.), аспирин и дезагреганты при вторичной профилактике обеспечивают уменьшение относительного риска всех сердечно-сосудистых осложнений на четверть и смертность от сосудистых заболеваний на одну шестую [7]. При использовании в первичной профилактике малых доз аспирина относительный риск инфаркта миокарда снижался на 22 %, риск смерти – на 6 % при 59%-м увеличении числа желудочно-кишечных кровотечений и 33%-м росте числа геморрагических инсультов по данным метаанализа, включившего данные 118 445 человек из 11 исследований [8].

В последующих метаанализах первичная профилактика аспирином показала снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 12 % [1, 9]. Метаанализ данных 117 279 пациентов из 10 исследований обнаружил уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий на 23 % только у пациентов с весом тела менее 70 кг [1].

В настоящее время эффективность аспирина пересматривается. Сопоставимость позитивных изменений и числа осложнений в результате профилактики аспирином потребовала проведения серии новых проспективных исследований для уточнения возможностей применения препарата. В результате, в первичной профилактике у пожилых людей не обнаружили положительного эффекта применения низких доз аспирина (100 мг) по данным исследования ASPREE, включившего 19 114 лиц [10]. Первичная профилактика малыми дозами аспирина у лиц старше 55 лет, по данным исследования ARRIVE, привлечшего 12 546 участников, также не показала влияния на смертность, однако у данных лиц наблюдалось снижение числа инфарктов миокарда [11].

В более острых тромботических ситуациях, при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда эффективность аспирина увеличивается.

В остром периоде инфаркта миокарда, по данным исследования ISIS2, его использование привело к снижению сердечно-сосудистой смертности на 23 % [12]. При нестабильной стенокардии частота развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти при использовании аспирина уменьшалась на 50 % [12].

Для повышения эффективности антитромботической терапии была использована двойная антиагрегантная терапия. Одновременное применение аспирина и клопидогрела у больных острым инфарктом миокарда (CLARITY, 2005) показало снижение комбинированной конечной точки, включавшей нефатальные случаи инфаркта миокарда, инсульта, случаи реваскуляризации сердца и кардиоваскулярной смерти на 20 %. У ряда пациентов клинический эффект препарата был недостаточным или отсутствовал. 75 % нефатальных инфарктов миокарда и 85 % фатальных развивается на фоне приема аспирина [13].

В настоящий момент для повышения эффективности аспирина предлагается подбор доз с учетом веса [1] или применение аспирина два раза в сутки [14]. Выявлена зависимость эффективности дозы аспирина от веса пациента [1]. Малые дозы аспирина эффективны у пациентов с весом менее 70 кг. Средние дозы (≥ 325 мг в сутки) демонстрируют антитромботическое действие только у лиц с весом более 70 кг.

Попытки повысить результативность терапии аспирином за счет увеличения дозы сопровождаются увеличением частоты геморрагических осложнений [1, 2, 15, 16]. Применение малых доз аспирина в два раза повышает риск развития геморрагических осложнений. На фоне его использования отмечается два – четыре отчетливых кровотечения из желудочно-кишечного тракта и развивается два геморрагических инсульта у 1000 пациентов за 5 лет терапии [17].

У значительной доли пациентов отмечается аспиринорезистентность (5–40 %) [16–18]. Среди ее причин упоминают проблемы с всасыванием и преимущественно локальным действием препарата, генетические аномалии (полиморфизмы генов циклооксигеназы и рецепторов тромбоцитов), внешние причины и сопутствующие заболевания [17]. Более существенно различие влияния аспирина на две формы циклооксигеназы. Тромбоциты несут циклооксигеназу-1, в то время как макрофаги содержат циклооксигеназу-2. Циклооксигеназа-2 требует больших доз аспирина для подавления активности, поэтому в макрофагах сохраняется синтез тромбоксана А₂. При преактивации клеток в процессе воспаления эта реакция усиливается, что в ряде случаев может обеспечивать развитие аспиринорезистентности.

Уже в первой работе, проследившей исходы терапии, аспиринорезистентность (в дозе 500 мг) через два года наблюдения сочеталась с увеличением возникновения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта в 9 раз [19]. Отмечалось также увеличение рестенозов стентов коронарных артерий на 87 % среди пациентов с аспиринорезистентностью [20].

При проведении проспективного исследования HOPE у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний через пять лет наблюдения риск развития сердечно-сосудистой смерти был в 3,5 раза выше у пациентов с аспиринорезистентностью, чем у пациентов с адекватной реакцией на аспирин [21]. Трехкратное увеличение относительного риска (ОР = 3,12) неблагоприятных исходов в течение года наблюдения было отмечено и у больных стабильной стенокардией [22].

При проспективном пятилетнем наблюдении больных, перенесших инфаркт миокарда, отмечено наличие повышенной смертности у больных с резистентностью к аспирину, к клопидогрелу и к двум антиагрегантам сразу (38,1 % против 19,2 %; $p < 0,01$; 45,2 % против 17,3 %; $p < 0,001$; 50,0 % против 19,9 %; $p < 0,05$ соответственно) [18]. Существенно выше был и риск повторного инфаркта миокарда (относительный риск 4,0; $p < 0,05$ соответственно) [18].

Аспиринорезистентность и резистентность к клопидогрелу показывали связь с неблагоприятными исходами (18,8 % против 10,9 %; $p = 0,048$) и в проспективных исследованиях при ишемическом инсульте. Достоверные взаимосвязи с прогнозом отражала аспиринорезистентность, выявленная через пять дней терапии. Исследование аспиринорезистентности, проведенное через первые 3 часа терапии, не показывало достоверной связи с исходами, однако резистентность, выявленная одновременно в этих двух исследованиях, демонстрировала трехкратное увеличение риска негативного исхода [3, 23].

Наличие аспиринорезистентности при ишемическом инсульте сопровождалось большим объемом инфаркта мозга по данным МРТ и развитием более тяжелых клинических вариантов инсульта [24].

Реально доказанная эффективность аспирина при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний по данным многочисленных исследований колеблется в пределах 50 %. Около половины всех больных не получают достаточной антитромботической защиты. Для усиления терапии предлагается увеличивать дозы аспирина, увеличивать продолжительность двойной антиагрегантной терапии и комбинировать антиагреганты с антикоагулянтами.

Для коррекции состояний высокого риска в настоящее время принято применение двойной, а в некоторых случаях и тройной антиагрегантной терапии. Широкомасштабное внедрение лабораторного исследования резистентности к антиагрегантам при двойной антиагрегантной терапии не было рекомендовано ведущими кардиологическими ассоциациями (ESC, ACC/AHA) в связи с тем, что попытки замены антиагрегантов в двойной антиагрегантной терапии с использованием антиагреганта умеренной силы клопидогрела не привели к существенным изменениям прогноза.

В руководстве ESC 2018 г. по реваскуляризации миокарда предложено проводить исследование агрегации тромбоцитов на наличие резистентности для обеспечения деэскалации (ослабления) двойной антиагрегантной терапии с прасугрелем или тикагрелором, а также для оценки сроков кардиохирургии у лиц, получавших ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов [25]. Подход изменили результаты терапии новыми антиагрегантами с возможностью ослабления терапии [26–28].

При выявлении резистентности к старым антиагрегантам пациент получает терапию мощными антиагрегантами в течение года, при ее отсутствии через неделю происходит замена мощных антиагрегантов на комбинацию аспирина и клопидогрела с лабораторным контролем на 14 день терапии. В исследовании TOPIC отмечено существенное снижение числа кровотечений (4 % против 14,9 % за 12 месяцев) при проведении деэскалации антитромботической терапии у больных острым коронарным синдромом [27, 28].

При обобщении накопленных данных высказано мнение о том, что резистентность к аспирину является мультивариантным состоянием, требующим принципиальной замены терапевтических мишеней [3, 16].

Можно предположить, что значительная часть аспиринорезистентности связана с активацией воспалительного процесса и может участвовать в патогенезе сосудистых осложнений. Вероятно также, что аспиринорезистентность является частью эволюционно обусловленной физиологической защиты организмов от влияния продуктов брожения.

В связи с наличием резистентности исследуется сочетанное применение аспирина с антикоагулянтами, использование ингибиторов гликопротеина VI, ингибиторов PAR-1 и PAR-4, новых ингибиторов пуриновых рецепторов и молекул межклеточной кооперации [16].

Другим путем повышения эффективности антитромботической терапии является индивидуальная оценка рисков. Новые методы оценки индивидуального риска испытываются в много-

центровых исследованиях [29], прежде всего, риска геморрагических осложнений. В [29] предложено использовать аспиринорезистентность в качестве независимого маркера краткосрочных исходов (в течение трех месяцев) у пациентов с ишемическим инсультом [30].

Отсутствие адекватного подхода к оценке риска сосудистых осложнений в настоящий момент ограничивает применение аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у лиц с артериальной гипертензией.

Значительная доля пациентов также нуждается в уточнении индивидуальных рисков для определения режима вторичной профилактики острого коронарного синдрома и нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования – исследовать наличие ассоциаций между состоянием резистентности к аспирину и риском развития тромботических осложнений у лиц, не применяющих аспирин, и возможность использования аспиринорезистентности для оценки индивидуального риска тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 492 пациента в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст $56,2 \pm 0,9$ года) с артериальной гипертензией I–II стадии и без таковой, обратившихся с профилактической целью или для обследования и лечения другой патологии внутренних органов. Из них оказалось 339 женщин (69 %), 152 мужчины (31 %).

Критериями включения в исследование явились: мужчины и женщины 25–70 лет с гипертонической болезнью I–II стадии или без нее; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 25, старше 70 лет; наличие декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной систем, осложнений данных заболеваний; отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании. Обследование выполнено с одобрения Комитета биомедицинской этики НИИТПМ (заседание от 15.01.2017).

После подписания информированного согласия и прочтения информационного листка о данном исследовании пациентам провели осмотр и обследование врачи клиники: сбор анамнеза заболевания и жизни, семейного анамнеза заболеваний, заполнение опросника для выявления риска развития тромбозов, необходимое для установления диагноза физикальное и инструментальное обследование пациента (в том числе, ЭКГ, УЗИ сердца и сосудов, биохимические исследо-

вания, общие анализы крови и мочи, исследования системы гемостаза и параметров эритроцитов).

492 обследуемых были разделены на две группы в зависимости от наличия артериальной гипертензии.

Первую группу сравнения составили 113 пациентов (средний возраст $54,2 \pm 1,7$ года) — 75 женщин и 38 мужчин, не страдающих артериальной гипертензией, которые были госпитализированы для обследования вследствие иных причин (обострения язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, хронического холецистита, хронического пиелонефрита, дорсопатии) или с профилактической целью. Критериями включения в группу сравнения были: АД на плечевой артерии менее 140/90 мм рт. ст., отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы и других заболеваний, которые могут оказать отрицательное воздействие на сердце и сосуды.

Во 2-й группе больных с артериальной гипертензией (АГ) оказалось 379 пациентов с АГ I–II стадии (средний возраст $56,2 \pm 1,2$ года), из которых 231 женщина и 148 мужчин. Средняя продолжительность АГ составила $12,1 \pm 2,2$ года. Диагноз верифицирован на основании клинического, биохимического и инструментальных исследований, включая ультрасонографическое, и устанавливался в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК 2010 года (четвертый пересмотр) [31].

Из 379 пациентов 90 больных (23,7 %) имели АГ 1-й степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.); у 289 человек (76,3 %) выявлена АГ 2-й степени (САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 91–109 мм рт. ст.), при этом у 75 (в 25,9 % случаев) из них была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия 1–2 функциональных классов.

Факторы риска были выявлены у 96,5 % пациентов с артериальной гипертензией: дислипидемия ПА и ПВ типов — у 84,1 % больных; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний — у 72,7 %; избыточный вес — у 49,2 %; ожирение — у 34,8 %; глюкоза плазмы крови натощак более 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) — у 24,8 %; курение — у 25,2 % (при этом ранее (от 3 до 6 лет) курили 21,4 % больных); нарушенная толерантность к глюкозе обнаружилась у 19,2 %. Поражение органов-мишеней было выявлено у 77,6 % пациентов: гипертрофия левого желудочка — у 77,2 %; УЗИ-признаки атеросклеротических бляшек магистральных сосудов — у 33,4 %; снижение скорости клубочковой фильтрации — у 23,5 % (низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (MDRD формула) или низкий клиренс креати-

нина < 60 мл/мин (формула Кокрофта — Голта); повышение уровня креатинина более 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) — у 9,8 %. У 52 пациентов выявлена микроальбуминурия (от 30 до 300 мг экскреция альбумина с мочой за сутки). Антигипертензивные средства принимали 89 % больных, в том числе 51,2 % пациентов с АГ 1-й степени и 96,4 % пациентов с АГ 2-й степени (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов). У обследованных группы сравнения факторы риска не выявлены.

Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном анализаторе агрегации «Биола 220» по методу, разработанному G. Vorn [32] и J. O'Brien [33]. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 5×10^{-6} мМоль/л — оценивалось изменение светопропускания в % (АДФ 5 %) и средняя величина агрегата в Ед (АДФ 5 Ед). Исследовалась также агрегация тромбоцитов с низкими скоростями сдвига в гемолизат-агрегационном тесте и тесте лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации.

Для оценки реакции тромбоцитов на воздействие ингибитора циклооксигеназы определяли влияние ацетилсалициловой кислоты (Упсарин-Упса, Bristol-Myers-Sqibb, Франция, № 011368/01) на агрегационную активность тромбоцитов *in vitro* путем сопоставления исходной величины АДФ 5 % и АДФ 5 Ед с этими же величинами после 20-минутной инкубации с раствором аспирина в конечной концентрации 0,1 мг/мл (АДФ 5 % + Asp и АДФ 5 Ед + Asp). Данная концентрация соответствует концентрации аспирина в крови после приема терапевтической дозы препарата.

Изменение светопропускания после инкубации оценивалось с помощью коэффициента (*K*), отражающего изменения в форме процентного содержания, вычисляемого по формуле

$$K = (\text{АДФ } 5 \% - \text{АДФ } 5 \% + \text{Asp}) \times \times 100/\text{АДФ } 5 \%$$

Гемореологические параметры и показатели гемостаза выполнены по стандартным методикам [34].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы SPSS, ver.17. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (*M*) и стандартная ошибка среднего (*m*). Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (при нормальном распределении), в случаях отклонения распределения от нормального использовались непараметрические критерии (*U*-критерий Манна — Уитни, Колмогорова —

Смирнова, хи-квадрат). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для оценки значимости параметров гемостаза, эритроцитов с точки зрения диагностики гемореологических нарушений и оценки риска их развития у пациентов с артериальной гипертензией был использован ROC-анализ с помощью построения приемных характеристических кривых (ROC-кривые).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе эффективной профилактики тромбозов лежит адекватная оценка опасности их развития (стратификация риска) [35]. Традиционным, широко используемым методом определения риска послеоперационного тромбоза является причисление пациента к конкретной группе, в которой изучены эпидемиологические особенности развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и оценена эффективность конкретных превентивных подходов. Эта методика находит отражение в «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» [36].

В то же время указанная модель не лишена недостатков. Показано, что определенная в соответствии с рекомендациями «группа высокого риска» является крайне неоднородной, и частота развития венозных тромбозов (ВТ) в ней на фоне проведения стандартной профилактики может колебаться от 3,3 до 60 % в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [37]. Альтернативным способом оценки опасности развития послеоперационных ВТЭО является учет выраженной в баллах суммы всех индивидуальных предрасполагающих к тромбозу состояний. При этом балльная оценка конкретных факторов риска должна соответствовать эпидемиологическим данным. На сегодняшний день среди всех моделей индивидуального прогнозирования вероятности развития тромбоза наиболее удобной и проверенной является шкала американского профессора Joseph Caprini [38]. Она была подтверждена ретроспективными регистровыми

исследованиями более чем 16 тысяч пациентов общехирургического, сосудистого, урологического, оториноларингологического профилей. Во всех указанных работах была найдена четкая взаимосвязь между количеством баллов и частотой верификации ВТ.

Всем обследуемым при поступлении проведена оценка индивидуального риска развития ВТЭО по J. Caprini с поправкой на то, что пациенты являются больными терапевтического профиля.

Пациенты группы сравнения при проведении теста имели количество баллов, не превышающее 0–1, что соответствует низкому риску развития ВТЭО. Группы пациентов с артериальной гипертензией по количеству баллов по ВТЭО представлены в табл. 1. По риску развития тромбозов все обследуемые были разделены на три подгруппы – с низким риском (количество баллов по шкале J. Caprini менее или равно 1 – $n = 93$), с умеренным риском (количество баллов в тесте на ВТЭО равно 2 – $n = 100$) и с высоким риском (количество баллов в тесте на риск развития ВТЭО более 3 – $n = 186$).

Анализ групп обследуемых, отличающихся по риску развития ВТЭО, показал, что они сопоставимы по возрасту и полу. Больше число курильщиков выявлено среди пациентов 2-й и 3-й подгрупп ($p = 0,03–0,05$). По стилю потребления алкоголя (в том числе, в прошлом) подгруппы в целом значимо не различались, однако следует отметить преобладание лиц, употребляющих спиртные напитки 2–3 раза в месяц среди пациентов с умеренным и высоким риском ВТ по сравнению с таковыми с низким риском, а частых потребителей (несколько раз в неделю) – среди обследуемых с высоким риском ВТЭО. Индекс массы тела и окружность талии увеличивались в группах по мере нарастания риска ВТЭО, достоверные же различия выявлены лишь в группах с низким и высоким риском ($p = 0,014–0,019$). Вместе с тем у пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО чаще выявлялись факторы, предрасполагающие к развитию тромбоэмболических осложнений и гемореологических нарушений (варикозное расширение вен, хирургические вмешательства в анамнезе, прием ораль-

Т а б л и ц а 1

Результаты шкалы оценки индивидуального риска развития ВТЭО по J. Caprini

Группа обследуемых	Балл по риску развития ВТЭО					
	0	1	2	3	4	5
Количество обследуемых, чел. Группы пациентов, отличающихся по риску развития ВТЭО	26 1-я подгруппа (низкий риск), $n = 93$	67	100 2-я подгруппа (средний риск), $n = 100$	65	62 3-я подгруппа (высокий риск), $n = 186$	59

Т а б л и ц а 2

Распределение пациентов по риску развития ВТЭО в группах с различной реакцией на блокатор ЦОГ, %

Группа пациентов с различной реакцией на блокатор ЦОГ	Подгруппа с различным риском развития ВТЭО, %		
	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)
1-я группа (наличие реакции)	28,6	25	46,4
2-я группа (отсутствие реакции)	14,3	14,3	71,4
3-я группа (парадоксальная реакция)	9,1	16,6	77,3

Т а б л и ц а 3

Распределение пациентов с различной реакцией на блокатор ЦОГ в подгруппах, отличных по риску развития ВТЭО, %

Подгруппа с различным риском развития ВТЭО	Группа пациентов с различной реакцией на блокатор ЦОГ, %		
	1-я группа (наличие реакции)	2-я группа (отсутствие реакции)	3-я группа (парадоксальная реакция)
1-я подгруппа (низкий риск)	75	15	10
2-я подгруппа (средний риск)	62	19	19
3-я подгруппа (высокий риск)	48	24	28

ных контрацептивов и гормон-заместительная терапия, хронические воспалительные заболевания легких, отягощенный акушерский анамнез и др.) ($p = 0,0001-0,05$). У этих же пациентов оказалась выше частота сердечных сокращений, чаще встречались нарушения ритма сердца ($p = 0,01-0,038$). 61 % пациентов с высоким риском имели семейный анамнез ВТЭО.

По большей части показателей липидного профиля, уровню печеночных проб, показателей, отражающих белковый обмен, группы достоверно не различались. Однако уровни общего холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы (ЩФ), прямого билирубина и тимоловой пробы оказались достоверно выше в группе с высоким риском ВТ по сравнению с низким риском ($p = 0,015-0,05$), что является свидетельством большей выраженности проатерогенных изменений липидного профиля, изменения печеночных проб с элементами синдромов цитолиза, холестаза. Наиболее выраженные различия между группами выявлены по уровню мочевой кислоты, мочевины, креатинина, которые достоверно нарастали от группы с низким к группе с высоким риском ВТ ($p = 0,001-0,02$). Скорость клубочковой фильтрации демонстрировала тенденцию к снижению в группе умеренного риска и оказалась достоверно ниже в группе высокого риска ВТ по сравнению с низким ($p = 0,018$), что является отражением нарастающего повреждения органов-мишеней при АГ с высоким риском ВТЭО.

По «отклику» на инкубацию с аспирином пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – с наличием реакции тромбоцитов на

аспирин (снижение агрегации тромбоцитов); 2-я группа – с отсутствием реакции тромбоцитов на аспирин; 3-я группа – с парадоксальной реакцией на инкубацию с аспирином (нарастание агрегации тромбоцитов).

Распределение пациентов в группах с различной реакцией тромбоцитов на блокатор циклооксигеназы (ЦОГ) в зависимости от риска развития ВТЭО представлено в табл. 2 и 3.

Из данных табл. 2 и 3 следует, что нарастание риска развития ВТЭО ассоциируется с увеличением частоты парадоксальной реакции на аспирин или отсутствием реакции на препарат ($\chi^2 = 24,061$, $p < 0,0001$; $p = 0,036$).

В целом, у половины пациентов (52 %) с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений отмечается отсутствие эффекта ингибитора ЦОГ (аспирина) при лабораторном тестировании или парадоксальная реакция.

Показатели агрегации тромбоцитов в группах, различающихся по реакции на блокатор ЦОГ, представлены в табл. 4. Из таблицы видно, что наибольшие различия между группами выявлены по уровню светопропускания (в %) при индукции агрегации тромбоцитов АДФ5 и по величине коэффициента (K , %), отражающего изменения агрегации (светопропускания, в %) при воздействии ингибитора ЦОГ.

При рассмотрении показателей агрегации тромбоцитов в подгруппах, отличных по риску развития венозных тромбоэмболических осложнений, оказалось, что наиболее значимые различия касались тех же показателей АДФ 5 % и K (табл. 5). По уровню светопропускания агрегации с АДФ5 достоверные различия отмечались

Показатели агрегации тромбоцитов в группах пациентов, отличных по реакции на блокатор ЦОГ

Группа пациентов с различной реакцией на блокатор ЦОГ	Показатель агрегации тромбоцитов				
	АДФ 5 %	АДФ 5 %+Asp	К	АДФ 5 Ед	АДФ+5 Ед Asp
1-я группа (наличие реакции)	47,46 ± 2,8	30,8 ± 2,27	34,07 ± 2,78	13,32 ± 1,21	11,4 ± 0,79
2-я группа (отсутствие реакции)	32,1 ± 2,27	31,47 ± 3,28	2,08 ± 0,99	11,06 ± 1,13	11,07 ± 1,17
3-я группа (парадоксальная реакция)	32,31 ± 3,44	37,81 ± 3,35	-31,97 ± 5,49	13,51 ± 1,07	13,41 ± 1,3
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,817$	$p_{1-2} = 0,149$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,158$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$	$p_{1-2} = 0,036$ $p_{1-3} = 0,523$ $p_{2-3} = 0,142$	$p_{1-2} = 0,107$ $p_{1-3} = 0,269$ $p_{2-3} = 0,215$

в группе пациентов с низким риском по сравнению с таковыми в группах среднего и высокого риска. Высокодостоверные различия наблюдались между подгруппами с низким, средним и высоким риском развития ВТЭО ($p < 0,0001$) при сравнении изменений коэффициента *K*. Коэффициент отражает изменения светопропускания (в процентах от исходной величины) в ответ на применение аспирина, т.е. прямо отражает изменение агрегации в ответ на влияние аспирина.

Риск ВТЭО оценивался по стандартной шкале J. Carpinі, признанной в мировой практике для оценки вероятного риска развития венозных тромбоэмболических осложнений. Наличие отчетливой ассоциации ($r = -0,57$; $p < 0,001$) указывает на участие изменений синтеза простагландинов в патогенезе развития сосудистых осложнений у обследованных пациентов.

В табл. 6 представлены корреляции показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией с клинико-биохимическими показателями гемостаза, параметрами эритроцитов.

Наличие ассоциаций между риском развития ВТЭО и показателями агрегации тромбоцитов (с АДФ5) также указывает на вероятное участие изменений обмена простагландинов в развитии сосудистых осложнений. Слабый характер связей обусловлен обилием влияющих на агрегацию тромбоцитов факторов, однако в подгруппе па-

циентов с сопутствующей тромбоцитопатией взаимосвязи имеют среднюю силу. Пациенты с дизагрегационной тромбоцитопатией отличаются умеренным снижением ангиотрофической функции тромбоцитов в отношении эндотелия.

Ассоциации возраста пациентов и реакции на применение аспирина, возраста и агрегации тромбоцитов после применения аспирина ($K - \text{возраст}$ и $\text{АДФ 5 Ед} + \text{Asp}$, $R = 0,379$), возможно, указывают на то, что изменения в каскаде арахидоновой кислоты усиливаются с возрастным накоплением последствий оксидативного стресса и воспалительного процесса.

Выявлены слабые ассоциации между уровнем креатинина и реакцией на ингибитор ЦОГ, а также агрегацией тромбоцитов, что подчеркивает центральную роль синтеза простагландинов и его изменений в регуляции функции почек.

Ассоциации агрегационного ответа тромбоцитов и уровня амилазы, возможно, отражают сопутствующие парадоксальной реакции на аспирин воспалительные реакции в поджелудочной железе и печени ($r = 0,637$, $p=0,004$; $r = 0,572$, $p = 0,013$).

Возможно, взаимосвязи нарушений функции печени (воспалительных процессов) с измененным ответом в каскаде синтеза простагландинов также отразились в слабой ассоциации агрегации в присутствии аспирина и активности Хагеман-зависимого фибринолиза. Активность фибринолиза, активируемого фактором Хагемана, во мно-

Показатели агрегации тромбоцитов в подгруппах пациентов, отличных по риску развития ВТЭО

Подгруппа пациентов с различным риском развития ВТЭО	Показатель агрегации тромбоцитов				
	АДФ 5 %	АДФ 5 %+Asp	К	АДФ 5 Ед	АДФ 5 Ед+Asp
1-я подгруппа (низкий риск)	43,65 ± 4,57	33,7 ± 3,11	22,26 ± 2,15	13,33 ± 3,53	10,02 ± 1,42
2-я подгруппа (средний риск)	40,8 ± 3,28	31,08 ± 6,35	16,41 ± 3,63	13,89 ± 1,33	12,31 ± 1,55
3-я подгруппа (высокий риск)	37,83 ± 2,65	32,61 ± 2,32	8,24 ± 2,73	12,97 ± 0,74	12,39 ± 0,78
<i>p</i>	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} = 0,177$	$p_{1-2} = 0,245$ $p_{1-3} = 0,571$ $p_{2-3} = 0,347$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$	$p_{1-2} = 0,631$ $p_{1-3} = 0,537$ $p_{2-3} = 0,344$	$p_{1-2} = 0,178$ $p_{1-3} = 0,147$ $p_{2-3} = 0,715$

Корреляции показателей агрегации тромбоцитов у больных кардиологического профиля с клинико-биохимическими, показателями гемостаза, параметрами эритроцитов

Показатель агрегации тромбоцитов	АДФ 5 %	АДФ 5 %+ +Asp	K	АДФ 5 Ед	АДФ 5 Ед+ +Asp	Реакция агрегации тромбоцитов на блокатор ЦОГ
Возраст	н	н	-0,379 (0,032)	н	-0,324 (0,05)	н
Реакция агрегации тромбоцитов на блокатор ЦОГ	-0,349 (0,0001)	0,172 (0,08)	-0,886 (0,001)	н	н	—
Риск развития ВТЭО	0,466 (0,021)	0,406 (0,06)	-0,57 (0,001)	0,202 (0,044)	0,217 (0,03)	0,214 (0,034)
Креатинин, мкмоль/л	н	н	0,235 (0,02)	-0,205 (0,044)	-0,218 (0,032)	-0,229 (0,025)
Амилаза крови (АМК, U/l)	н	0,447 (0,063)	н	0,572 (0,013)	0,637 (0,004)	-0,584 (0,057)
Общий белок, г/л	н	н	н	0,224 (0,031)	0,265 (0,01)	н
Общий билирубин, мкмоль/л	н	н	н	н	0,215 (0,034)	н
Общий холестерин, мг/дл	н	н	0,172 (0,07)	н	н	-0,187 (0,067)
Преобладающая форма Ег, (%): сфероциты 1 дискоциты 2	0,164 (0,072)	н	0,227 (0,023)	н	н	-0,231 (0,022)
Характер поверхности эритроцитов (усл. ед.): гладкая 1 бугристая 2	н	н	0,247 (0,013)	н	н	-0,27 (0,007)
Индекс деструкции Ег [%] при: 1 × 10 ⁶ Гц	-0,771 (0,062)	н	н	н	н	н
0,5 × 10 ⁶ Гц	н	н	н	0,786 (0,036)	н	н
0,1 × 10 ⁶ Гц	н	н	0,886 (0,019)	н	н	н
0,05 × 10 ⁶ Гц	н	-0,647 (0,06)	н	н	н	н
Индекс агрегации Ег, усл. ед.	н	н	н	0,231 (0,021)	0,231 (0,02)	-0,214 (0,033)
Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	н	н	н	0,203 (0,044)	0,254 (0,011)	н
Уровень гемоглобина, г/л	н	н	н	0,264 (0,008)	0,312 (0,002)	н
СОЭ, мм/ч	н	н	н	-0,186 (0,065)	-0,215 (0,032)	н
Гематокрит, %	н	н	н	0,200 (0,048)	0,245 (0,015)	н
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	0,194 (0,05)	0,198 (0,05)	-0,179 (0,077)	н	н	0,171 (0,08)
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	н	н	-0,239 (0,017)	н	н	0,183 (0,07)
Максимальная свертывающая активность (МА), %	0,205 (0,034)	н	н	н	н	н
Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ), мин	н	0,173 (0,08)	н	н	н	н
Скорость свертывания, мин	-0,178 (0,06)	н	0,184 (0,06)	н	н	н
Длительность кровотечения, мин	-0,223 (0,022)	н	н	н	н	н

Примечание. В скобках указан показатель достоверности данного коэффициента корреляции; н – корреляция статистически незначима.

гом определяется непрерывным синтезом в печени белков фибринолиза и снижается при хронически текущем воспалительном процессе.

Ассоциации слабой силы между уровнем лейкоцитов, тромбоцитов и наличием парадоксальных реакций на аспирин могут быть связаны со стимуляцией синтеза интерлейкина-6 лейкотриенами и продуктами ЦОГ-2.

По предлагаемой гипотезе, одним из ведущих механизмов аспиринорезистентности является замещение циклооксигеназы липоксигеназой в каскаде арахидоновой кислоты при воздействии ингибиторов ЦОГ с последующим избыточным синтезом лейкотриенов. Лейкотриены, в свою очередь, стимулируют выработку моноклеарными клетками цитокинов: интерлейкинов-1, 2, 6, фактора некроза опухоли, обеспечивающих более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов крови.

Можно также предположить, что вялотекущие хронические воспалительные процессы, имеющие самостоятельное влияние на развитие сосудистых осложнений, могли обусловить наличие ряда случаев аспиринорезистентности.

К ассоциации с воспалительными реакциями относятся и слабые взаимосвязи величины первичного тромбоцитарного агрегата с уровнем общего белка сыворотки крови.

В каскаде арахидоновой кислоты параллельно циклооксигеназе функционирует липоксигеназа, обеспечивающая синтез лейкотриенов и гидроксиэйкозатетраеновой кислоты. Циклооксигеназа-1 содержится в тромбоцитах, индуцируемая циклооксигеназа-2 и липоксигеназа наиболее заметно представлены в лейкоцитах крови. Однако тромбоциты содержат и липоксигеназу (12-(S)-lipoxigenase), хотя и в меньших количествах, чем лейкоциты. Причем она имеет две изоформы, способные метаболизировать как мембранную, так и цитозольную арахидоновую кислоту с образованием гидропероксидэйкозатетраеноатов и восстановлением в гидроксиэйкозатетраеноаты. В тромбоците отмечается конкуренция между циклооксигеназой и липоксигеназой [39]. 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (12-НЕТЕ) обладает высокой хемотаксической активностью для лейкоцитов, обеспечивает процесс адгезии тромбоцитов, подавляет синтез простаглицина в эндотелии, ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную простаглицлином H_2 , стимулирует коагуляционную активность и генерацию тромбина, влияет на ионные каналы [39, 40]. В настоящее время делаются попытки использовать ингибиторы 12-липоксигеназы в качестве новых антиагрегантов. Так, селективный ингибитор 12-липоксигеназы показал дозозависимое снижение агрегации тромбоцитов, умень-

шение числа тромбоцитов с минимальным влиянием на показатели гемостаза [41].

Снижение активности или угнетение циклооксигеназы может приводить к усилению синтеза гидроксиэйкозатетраеноатов и лейкотриенов в липоксигеназном пути превращения арахидоновой кислоты. Лейкотриены активируют лейкоциты, вызывают провоспалительный эффект. 12-НЕТЕ способна активировать рецептор лейкотриена B4 2 типа и связывающий G-белок-рецептор 31 (GPR31) [41, 42]. 12-липоксигеназа и 12-НЕТЕ обеспечивают активацию тромбоцитов через GPVI, иммунный рецептор Fc γ IIa [43] и рецептор лептина. Вероятно, они играют центральную роль в развитии гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Их сигнальные пути отличаются от других индукторов агрегации тромбоцитов. 12-НЕТЕ стимулирует агрегацию, секрецию тромбоцитов и образование прокоагулянтных микрочастиц [6, 43]. В свою очередь, микрочастицы обеспечивают кооперацию тромбоцитов и лейкоцитов, образование тромбина. Показано, что захваченные микрочастицы накапливались в нейтрофилах при ревматоидном артрите. Основным эйкозаноидом, продуцируемым микрочастицами, оказалась 12-НЕТЕ [6]. Выявлена центральная роль 12-НЕТЕ в комплексе воспаления и апоптоза клеток печени, вызванных ишемией-реперфузией [42].

Каскад тромбоцитарных реакций, вызванных 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислотой, может быть усилен. Аспирин потенцирует регуляторный механизм АМР-активируемой протеинкиназы — ацетил-кофермент-карбоксилазы (АСС), отвечающий за контроль энергетического обмена [43]. По новым данным [4], тромбоцитарная АМР-активируемая протеинкиназа фосфорилирует ацетил-кофермент А (ацетил-СоА)-карбоксилазу, регулируя липидный обмен и обеспечивая реакции активации тромбоцита коллагеном, повышая тромбогенный потенциал. Если учесть, что реализация тромбоцитарных эффектов 12-НЕТЕ происходит также через активацию коллагеновых рецепторов [41, 44], то возможно взаимоусиление активирующего действия аспирина.

Можно предположить, что активация продукции 12-НЕТЕ является одним из основных путей развития резистентности к аспирину. Для проверки этой гипотезы параллельно исследованию агрегации плазмы, инкубированной с аспирином, изучали агрегацию плазмы, инкубированной с аспирином и блокатором липоксигеназы кверцитином. Использовали суспензию кверцитина в буфере в конечной концентрации 0,2 мг/мл. Сочетанная инкубация тромбоцитов с аспирином и кверцитином в 18 % приводила к умеренному усилению агрегации, агрегационный ответ не

менялся в 44 % и снижался в 38 %. У 58 % пациентов с парадоксальной реакцией на аспирин инкубация с блокатором липоксигеназы отменяла развитие избыточной агрегации. Это свидетельствует в пользу наличия шунта между циклооксигеназой и липоксигеназой в каскаде производных арахидоновой кислоты. Также это говорит об участии воспалительного механизма в развитии парадоксальной реакции тромбоцитов. Значимость этого механизма в настоящий момент еще не оценена.

Вероятно, относительная аспиринорезистентность является одним из проявлений хронического воспалительного процесса, влияющего на развитие сосудистых осложнений.

Наблюдаемые ассоциации между более частым проявлением аспиринорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, курением [45, 46] ставили вопрос о роли оксидативного стресса. Как оказалось, продукты прямого окисления арахидоновой кислоты при оксидативном стрессе, изопростаны, оказывают как активирующее, так и супрессивное действие на тромбоциты [47], и объяснить аспиринорезистентность их избыточным образованием не удалось.

При аспиринорезистентности ранее отмечалось увеличение активности NADPH-оксидазы [46], причем NADPH-оксидаза демонстрирует связь с путями коллаген- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. В настоящий момент обнаружен механизм активации тромбоцитов с рецепторами CD 36, реагирующими с окисленными липопротеидами низкой плотности. Он включает киназу 5 MARK (ERK5), протеинкиназу, НАДФ-оксидазу, в цепи которых при активации рецептора происходит генерация супероксидного радикала и перекиси водорода, адгезия и агрегация тромбоцитов [5], подтверждая избыточную стимуляцию тромбоцитов атерогенными стимулами. В результате, прослеживается связь между

оксидативными реакциями в процессе атерогенеза и наличием аспиринорезистентности.

По данным настоящего исследования повышенное содержание сфероцитов слабо ассоциировалось с состоянием аспиринорезистентности. Сфероцитоз сопровождает дефекты мембранных протеинов и нарушения обмена АТФ в эритроците.

Наличие сильных прямых корреляционных связей между величиной ответа на аспирин и индексом деструкции эритроцитов ($r = 0,886$; $p = 0,019$), между индексом деструкции и величиной агрегатов в первичной агрегации ($r = -0,786$; $p = 0,036$), обратной взаимосвязи с величиной агрегации на фоне аспирина, вероятно, обусловлено инактивированием липоксигеназы. Гемолиз и микрогемолиз стимулируют активацию тромбоцитов в результате выброса АДФ и АТФ, гема и образования кислородных радикалов. Избыточное поступление гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот по механизму обратной связи приводит к окислению серосодержащих аминокислот активного центра липоксигеназы и ее инактивации [48]. Несвязанный билирубин в физиологических условиях ингибирует NADPH-оксидазу [47] и снижает коллаген-индуцированную агрегацию, поэтому может блокировать аспиринорезистентность, обусловленную активацией NADPH-оксидазы.

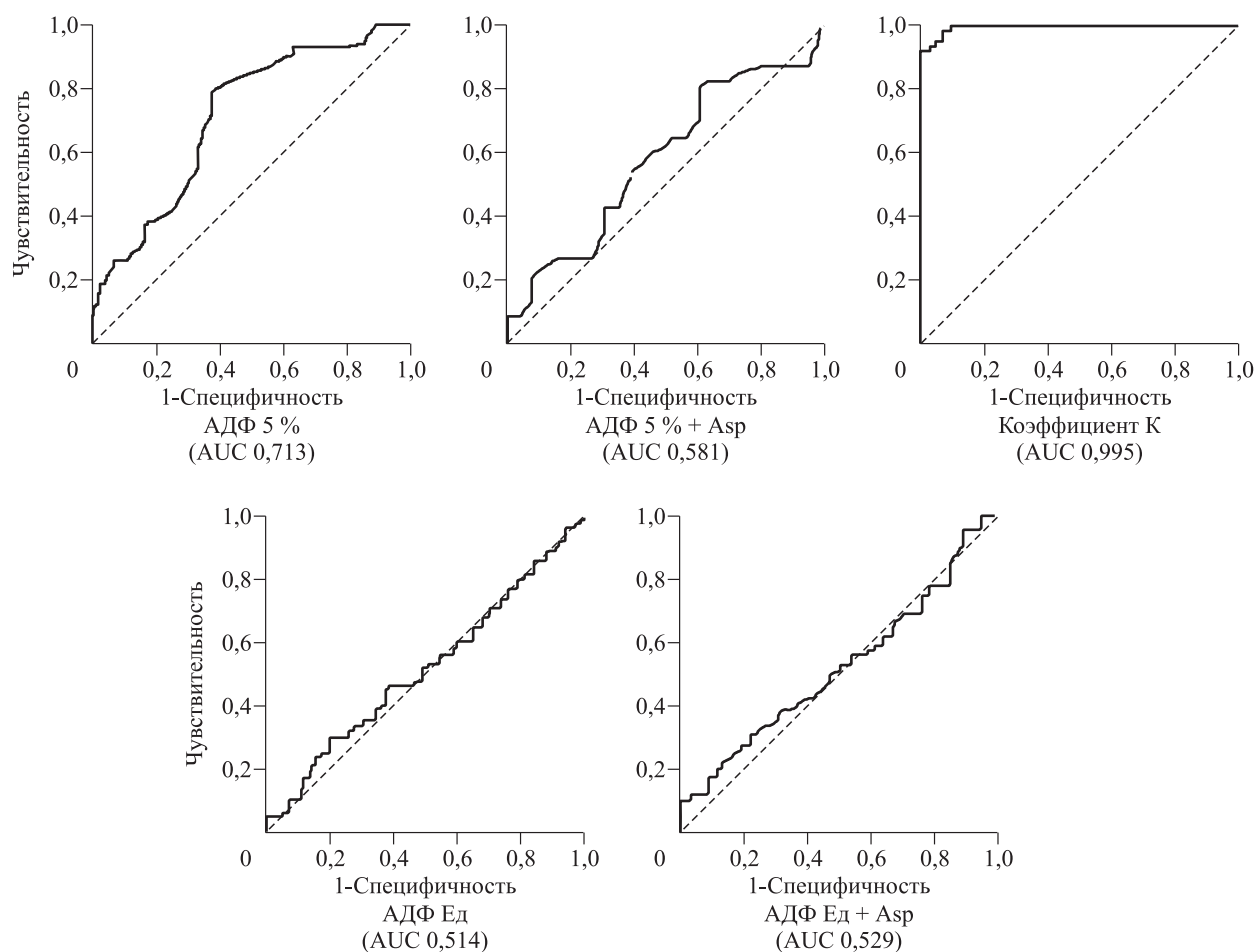
Анализ подгруппы пациентов с деструкцией эритроцитов отразил интересные особенности. Для этих пациентов были характерны проявления гипергликемии (средний уровень глюкозы крови 6,2 ммоль/л) и гиперурикемии (средний уровень мочевой кислоты 358 мкмоль/л), преобладание сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома. Гемолиз эритроцитов и гемолитические состояния являются классическим проявлением осложнений гликозилирования при сахарном диабете [49].

У пациентов с артериальной гипертензией проведен анализ параметров агрегации тромбо-

Таблица 7

Результаты анализа ROC-кривых показателей агрегации тромбоцитов у пациентов с артериальной гипертензией по прогнозированию риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений

Показатель агрегации тромбоцитов	Площадь (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95 % доверительный интервал		Специфичность, %	Чувствительность, %
				Нижняя граница	Верхняя граница		
АДФ 5 %	0,713	0,053	0,000	0,610	0,817	92,9	83,7
АДФ 5 % + Asp	0,581	0,058	0,169	0,467	0,695	75,0	60,5
Коэффициент K	0,995	0,004	0,000	0,988	1,000	98,2	93
АДФ 5 Ед	0,514	0,058	0,816	0,399	0,628	58,9	62,8
АДФ 5 Ед + Asp	0,529	0,058	0,621	0,433	0,625	62,5	62,8



Кривые ROC-анализа для параметров агрегации тромбоцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений у пациентов кардиологического профиля

цитов с точки зрения определения степени тяжести гемореологических нарушений с помощью построения ROC-кривых (табл. 7, рисунок).

Анализ проводился в соответствии с непараметрическим предположением с принятием нулевой гипотезы: истинное значение площади равно 0,5, с асимптотическим 95 % доверительным интервалом.

Из данных табл. 7 следует, что наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (различные умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями агрегации тромбоцитов, как коэффициент *K* (AUC 0,995) и АДФ 5 % (AUC 0,713) с достаточно высокими показателями специфичности 92,9–98,2 и чувствительности 83,7–93 %.

В целом, наличие аспиринорезистентности свидетельствует об активации патогенетических процессов сосудистых осложнений и требует разработки методов индивидуального контроля и коррекции данного состояния.

ВЫВОДЫ

1. Проводимая в настоящее время антиагрегантная терапия эффективна у 50–60 % лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У около 40 % пациентов отмечаются признаки относительной резистентности к антиагрегантам.

2. Резистентность к терапевтическим дозам антиагрегантов многофакторна, однако определенную роль в ней играет наличие шунта между тромбоксансинтетазой и липоксигеназой.

3. Воспаление, вероятно, влияет на развитие аспиринорезистентности, увеличивая синтез 12-НЕТЕ, тромбоксана и лейкотриенов. Связь аспиринорезистентности с атерогенезом обсуждается.

4. Аспиринорезистентность является фактором риска развития венозных тромботических осложнений вне зависимости от применения антиагрегантной терапии.

5. Изменения агрегации тромбоцитов в ответ на аспирин в тесте *in vitro* могут быть использованы для выявления лиц с высоким риском тром-

ботических осложнений и оценки индивидуального риска.

Работа выполнена в рамках Поискового научно-исследования «Метод оценки степени тяжести гемореологических нарушений у больных кардиологического профиля», регистрационный номер АААА-А17-117110850039-2 по ГЗ 0324-2017-0060.

ЛИТЕРАТУРА

- Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Price J.F., Belch J.F.F., Roncaglioni M.C., Morimoto T., Mehta Z., Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M. et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet*. 2018. Vol. 392. P. 387–399. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
- Li L., Geraghty O.C., Mehta Z., Rothwell P.M. On behalf of the Oxford Vascular Study Age-Specific Risks, Severity, Time Course, and Outcome of Bleeding on Long-Term Antiplatelet Treatment After Vascular Events: A Population-Based Cohort Study // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 490–499. DOI: org/10.1016/S0140-6718(18)31125-2.
- Schmaier A.A., Bhatt D.L. Are Patients Getting Their Aspirin's Worth in Ischemic Stroke? // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, N 11. P. e009564(12). DOI: 10.1161/JAHA.118.009564.
- Lepre S., Kautbally S., Octave M., Ginion A., Onselae M.-B., Steinberg G.R., Kemp B.E., Hego A., Wera O., Brouns S., Swieringa F., Giera M., Darley-Usmar V.M., Ambroise J., Guigas B., Heemskerk J., Bertrand L., Oury S., Beauloye C., Horman S. AMPK-ACC signaling modulates platelet phospholipids and potentiates thrombus formation // *Blood*. 2018. Vol. 132, N 11. P. 1180–1192. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-831503.
- Yang M., Cooley B.C., Li W., Chen Y., Vasquez-Vivar J., Scoggins N.O., Cameron S.J., Morrell C.N., Silverstein R.L. Platelet CD36 promotes thrombosis by activating redox sensor ERK5 in hyperlipidemic conditions // *Blood*. 2017. Vol. 129, N 21. P. 2917–2927. DOI: 10.1182/blood-2016-11-750133.
- Duchez A.C., Boudreau L.H., Naika G.S., Bollinger J., Belleannée C., Cloutier N., Laffont B., Mendoza-Villarroel R.E., Lévesque T., Rollet-Labelle E., Rousseau M., Allaey I., Tremblay J.J., Poubelle P.E., Lambeau G., Pouliot M., Provost P., Soulet D., Gelb M.H., Boilard E. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. Vol. 112, N 27. P. E3564–E3573. DOI: 10.1073/pnas.1507905112.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324. P. 71–86. DOI: org/10.1136/bmj.324.7329.71.
- Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Senger C.A., O'Connor E.A., Whitlock E.P. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: asystematic evidence review for the US Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 164, N 12. P. 804–813. DOI: 10.7326/M15-2113.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 1849–1660. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R., Reid C.M., Lockery J.E., Kirpach D., Storey E., Shah R.C., Williamson J.D., et al. For the ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly // *New Engl. J. Med.* 2018. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805819.
- Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., Howard G., Pearson T.A., Rothwell P.M., Ruilope L.M., Tendera M., Tognoni G. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2018. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet*. 1988. Vol. 332. P. 349–360. DOI: org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4.
- Hennekens C.H., Sacks F.M., Tonkin A., Jukema J.W., Byington R.P., Pitt B., Berry D.A., Berry S.M., Ford N.F., Walker A.J., Natarajan K., Sheng-Lin C., Fiedorek F.T., Belder R. Additive benefits of prestatin and aspirin to decrease risk of cardiovascular disease: randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses // *Arch. Int. Med.* 2004. Vol. 164, N 1. P. 40–44. DOI: 10.1001/archinte.164.1.40.
- Vernstrøm L., Funck K.L., Grove E.L., Laugesen E., Baier J.M., Hvas A.M., Poulsen P. L. Antiplatelet effect of aspirin during 24 h in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease // *Thromb. Res.* 2018. Vol. 161. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.11.013.
- Motovska Z., Bhatt D.L. 12 months of DAPT after acute coronary syndrome still beats 6 months // *Lancet*. 2018. Vol. 391. P. 1240–1242. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30612-3.
- Gremmel T., Michelson A.D., Frelinger A.L., Bhatt D.L. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018. Vol. 2, N 3. P. 439–449. DOI: 10.1002/rth2.12115.
- Кочетков С.Ю. Исследование влияния комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и производных 3-гидроксипиридина и таурина на некоторые показатели гемостаза в эксперименте: дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2015. 145 с.
- Jakl M., Sevcik R., Fatorova I., Horacek J.M., Pudil R. High on-treatment platelet reactivity: risk factors and 5-year outcomes in patients with acute myocardial

- infarction // *Anatol. J. Cardiol.* 2017. Vol. 17, N 2. P. 113–118. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7042.
19. **Grotemeyer K.H., Scharafinski H.W., Husstedt I.W.** Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients // *Thromb. Res.* 1993. Vol. 71, N 5. P. 397–403. DOI:10.1016/0049-3848(93)90164-j.
 20. **Mueller M.R., Salat A., Stangl P., Murabito M., Pula-ki S., Boehm D., Koppensteiner R., Ergun E., Mittl-boeck M., Schreiner W., Losert U., Wolner E.** Variable platelet response to lowdose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty // *Thromb. Haemost.* 1997. Vol. 78, N 3. P. 1003–1007. DOI: 10.1055/s-0038-1657677.
 21. **Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Johnston M., Yi Q., Yusuf S.** Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 14. P. 1650–1655. DOI: 10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07.
 22. **Chen W.H., Simon D.I.** Aspirin response variability and resistance // *Antiplatelet therapy in ischemic heart disease.* Wiley-Blackwell, 2009. P. 47–58. DOI: 10.1002/9781444303339.ch4.
 23. **Kim J.T., Choi K.H., Park M.S., Lee J.S., Saver J.L., Cho K.H.** Clinical significance of acute and serial platelet function testing in acute ischemic stroke // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol. 7, N 11. P. e008313(7). DOI: 10.1161/JAHA.117.008313.
 24. **Cheng X., Xie N.C., Xu H.L., Chen C., Lian Y.J.** Biochemical aspirin resistance is associated with increased stroke severity and infarct volumes in ischemic stroke patients // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8, N 44. P. 77086–77095. DOI: 10.18632/oncotarget.20356.
 25. **Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.** ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 00. P. 1–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 26. **Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C., Gross L., Trenk D., Geisler T., Orban M., Hadamitzky M., Merkely B., Kiss R.G., Komócsi A., Dézsi C.A., Holdt L., Felix S.B., Parma R., Klopotoski M., Schwinger R.H.G., Rieber J., Huber K., Neumann F.J., Koltowski L., Mehilli J., Huczek Z., Massberg S.** TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 1747–1757. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
 27. **Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W., Defarges S., Bassez C., Bonnet G., Fourcade L., Muret J.P., Lambert M., Verdier V., Morange P.E., Alessi M.C., Bonnet J.L.** Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 41. P. 3070–3078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx175.
 28. **Deharo P., Quilici J., Camoin-Jau L., Johnson T.W., Bassez C., Bonnet G., Fernandez M., Ibrahim M., Suchon P., Verdier V., Fourcade L., Morange P.E., Bonnet J.L., Alessi M.C., Cuisset T.** Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome according to on treatment platelet reactivity: the TOPIC VASP prespecified analysis of the TOPIC randomized study // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017. Vol. 10, N 24. P. 2560–2570. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.044.
 29. **Costa F., van Klaveren D., James S. et al.** Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials // *Lancet.* 2017. Vol. 389. P. 1025–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
 30. **Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B.** Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients // *Brain Res. Bull.* 2018. Vol. 142. P. 176–182. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.004.
 31. **Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В.** Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // *Систем. гипертензии.* 2010. Т. 3. С. 5–27.
 32. **Born G.V.** Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and reversal // *Nature.* 1962. Vol. 194. P. 927–929. DOI: 10.1038/194927b0.
 33. **O'Brien J.R.** Variability in the aggregation of human platelets by adrenaline // *Nature.* 1964. Vol. 202. P. 1188–1190. DOI: 10.1038/2021188a0.
 34. **Кручинина М.В., Абдуллаева П.А., Громов А.А., Баум В.А., Генералов В.М., Генералов К.В., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В.** Возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений у лиц с артериальной гипертензией // *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований.* 2018. № 6. С. 75–84. DOI: 10.17513/mjpf.12296.
 35. **Kannel W.B.** Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // *Am. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13, N 2. P. 3S–10S. DOI: org/10.1016/S0895-7061(99)00252-6.
 36. **Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО)** // *Флебология.* 2015. Т. 9, № (4-2). С. 1–52.
 37. **Баринев В.Е., Лобастов В., Счастливец И.В., Цап-лин С.Н., Лаберко Л.А., Брехов Е.И., Бояринцев В.В.** Предикторы развития венозных тромбозных осложнений у оперированных пациентов из группы высокого риска // *Флебология.* 2014. Т. 8, № 1. С. 21–30.
 38. **Caprini J.A.** Thrombotic risk assessment: A hybrid approach. URL: Available at: <http://www.venousdisease.com/Publications/J.A.Caprini-HybridApproach-3-10-05.pdf> (дата обращения: 08.07.17).
 39. **Шитикова А.С.** Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПб. ГМУ, 2000. 227 с.
 40. **Slater D.A., Percy C.L., Redpath K.A., Gajsiewicz J.M., Brooks N.J., Clayton A., Tyrrell V.J., Rosas M., Lau-der S.N., Watson A., Dul M., Garcia-Diaz Y., Aldro-vandi M., Heurich M., Hall J., Morrissey J.H., Lac-roix-Desmazes S., Delignat S., Jenkins P.V., Collins P.W.,**

- O'Donnell V.B.** Enzymatically oxidized phospholipids restore thrombin generation in coagulation factor deficiencies // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, N 6. P. e98459(5). DOI: 10.1172/jci.insight.98459.
41. **Adili R., Tourdot B.E., Mast K., Yeung J., Freedman J.C., Green A., Luci D.K., Jadhav A., Simeonov A., Maloney D.J., Holman T.R., Holinstat M.** First selective 12-LOX inhibitor, ML355, impairs Thrombus formation and vessel occlusion *in vivo* with minimal effects on hemostasis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Vol. 37, N 10. P. 1828–1839. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309868.
 42. **Zhang X.J., Cheng X., Yan Z.Z., Fang J., Wang X., Wang W., Liu Z.Y., Shen L.J., Zhang P., Wang P.X., Liao R., Ji Y.X., Wang J.Y., Tian S., Zhu X.Y., Zhang Y., Tian R.F., Wang L., Ma X.L., Huang Z., She Z.G., Li H.** An ALOX12–12-HETE–GPR31 signaling axis is a key mediator of hepatic ischemia-reperfusion injury // *Nature Med.* 2018. Vol. 24. P. 73–83. DOI: 10.1038/nm.4451.
 43. **Yeung J., Tourdot B.E., Fernandez-Perez P., Vesci J., Ren J., Smyrniotis C.J., Luci D.K., Jadhav A., Simeonov A., Maloney D.J., Holman T.R., McKenzie S.E., Holinstat M.** Platelet 12-LOX is essential for FcγRIIa-mediated platelet activation // *Blood*. 2014. Vol. 124. P. 2271–2279. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-575878>.
 44. **He Z., Peng Y., Duan W., Tian Y., Zhang J., Hu T., Cai Y., Feng Y., Li G.** Aspirin regulates hepatocellular lipid metabolism by activating AMPK signaling pathway // *J. Toxicol. Sci.* 2015. Vol. 40, N 1. P. 127–136. DOI: 10.2131/jts.40.127.
 45. **Liu L., Gao Y.H., Cao J. et al.** High prevalence of aspirin resistance in elderly patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome // *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. Vol. 13. P. 531–536. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.009.
 46. **DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., McCarty M.F.** Targeting aspirin resistance with nutraceuticals: a possible strategy for reducing cardiovascular morbidity and mortality // *Open Heart*. 2017. Vol. 4, N 2. P. e000642(7). DOI: 10.1136/openhrt-2017-000642.
 47. **Ting H.J., Khasawneh F.T.** Platelet function and Isoprostane biology. Should Isoprostanes be the newest member of the Orphan-ligand family? // *J. Biomed. Sci.* 2010. Vol. 17, N 1. P. 24–31. DOI: 10.1186/1423-0127-17-24.
 48. **Ivanov I., Heydeck D., Hofheinz K., Roffeis J., O'Donnell V.B., Kuhn H., Walther M.** Molecular enzymology of lipoxygenases // *Arch. Biochem. Biophys.* 2010. Vol. 503, N 2. P. 161–174. DOI: 10.1016/j.abb.2010.08.016.
 49. **Ишонина О.Г.** Особенности метаболических изменений в крови пациенток с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена: дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2014. 170 с.

**ASPIRIN RESISTANCE AS A RISK MARKER
FOR VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS**

**M.V. Kruchinina^{1,4}, A.A. Gromov¹, A.V. Rabko¹, P.A. Abdullaeva¹, V.A. Baum¹, V.M. Generalov²,
K.V. Generalov², V.N. Kruchinin³, S.V. Rykhliitskiy³, G.V. Shuvalov⁵**

¹ *Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Federal Budgetary Research Institution «State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector»,
Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being
630559, Novosibirsk region, Koltsovo*

³ *Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentev av., 13*

⁴ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

⁵ *Siberian State Order of the Red Banner of Labor Institute of Metrology
630004, Novosibirsk, Dimitrov av., 4*

The possible mechanisms for the development of aspirin resistance, platelet involvement in thrombus formation, inflammation and atherogenesis are presented. The presence of associations between aspirin resistance and the risk of thrombotic complications in people not using aspirin and the possibility of using aspirin resistance to assess the individual risk of thromboembolic complications in 492 patients (mean age 56.2 ± 0.9 years) with arterial hypertension I – Stage II and without it has been researched. The parameters of platelet aggregation were studied in subgroups of patients different in the risk of developing venous thrombo-embolic complications by reaction to the cyclooxygenase blocker. It has been revealed that the conducted antiplatelet therapy is effective in 50–60 % of persons with cardiovascular diseases; ~ 40 % of patients show signs of relative resistance to antiplatelet agents. Resistance to therapeutic doses of antiplatelet agents is multifactorial, however, the presence of a shunt between thromboxane synthetase and lipoxigenase plays a role in it. It is likely that the influence of inflammation on the development of aspirin resistance through an increase in the synthesis of 12-NETU, thromboxane and leukotrienes. Aspirin resistance is a risk factor for the development of venous thrombotic complications, regardless of the use of antiaggregant therapy. It was established that the most accurate prediction of the result according to the severity of hemorheological disorders (distinguishing between moderate and severe disorders from the lungs) is provided by such indicators of platelet aggregation as the coefficient K ((ADF5 % – ADP 5 % + Asp) – 100 / ADF 5 %) (AUC 0.995) and ADP 5 % (AUC 0.713). Changes in platelet aggregation in response to aspirin in an in vitro test can be used to identify individuals with a high risk of thrombotic complications, and to assess individual risk (specificity 92.9–98.2 %, sensitivity 83.7–93 %).

Keywords: aspirin resistance, mechanisms, marker, risk, venous thromboembolic complications.

*Статья поступила 7 сентября 2018 г.,
принята в печать 18 октября 2018 г.*