

**А. А. Косинова¹, Т. С. Монгуш¹, М. Д. Гончаров¹, К. С. Семашенко²,
Г. Ю. Кочмарёва², А. В. Мошев³, И. И. Гвоздев³.**

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск.

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский федеральный университет» (СФУ), г. Красноярск

³ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск
Руководитель проекта - А. А. Косинова

АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА Р-СЕЛЕКТИНА, ВЫРАЖЕННОСТИ МЕЖКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ.

Не вызывает сомнений необходимость приема антитромбоцитарных препаратов, в частности Ацетилсалициловой кислоты (АСК), с целью улучшения проходимости аутовенозных шунтов после коронарного шунтирования (КШ). [1] Существует документированная вариабельность ответа на АСК как среди больных, так и среди здоровых добровольцев при лабораторной оценке агрегации. Одной из причин неблагоприятных событий после КШ может служить недостаточный ответ на АСК. [2]

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов Р-селектина: rs2046934, rs1126643, rs5918, rs6065, rs4244285; rs4986893 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после КШ и рассмотреть возможные механизмы снижения чувствительности тромбоцитов к АСК при их взаимодействии с нейтрофилами у больных с ИБС.

Материалы и методы. Включено 95 пациентов с ИБС (68 мужчин, 27 женщин, средний возраст 61,5±5,1), с II-IV функциональным классом стабильной стенокардии, согласно Канадской классификации, которым показано КШ.

Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре с использованием индуктора арахидоновая кислота (АК) 1 мМ до КШ, на 1-3 сутки и на 8-10 сутки после оперативного лечения. Резистентность к АСК (АР) определялась при уровне агрегации тромбоцитов с АК более 20% хотя бы в одной точке наблюдения на дезагрегантной терапии после КШ или при инкубации обогащённой тромбоцитами плазмы пациента с АСК in vitro до начала лечения АСК и КШ. [3]

Образцы ДНК были исследованы на наличие полиморфизмов rs6136, rs2228315, rs6131, rs6133 в гене Р-селектина с помощью ПЦР при использовании аллельспецифичных праймеров.

Исследование Хемилюминесценции (ХЛ) клеток проводили на анализаторе БЛМ-3607 с индикаторами люминолом и люцигенином (в концентрации 50 мкг/мл). Оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную ХЛ тромбоцитов, и спонтанную и зимозан-индуцированную ХЛ нейтрофилов. [4]

Результаты. Среди пациентов носителей гомозиготного варианта генотипа GG полиморфизма rs6133 13,2% были резистентными к АСК, по сравнению с 7,1% среди носителей генотипа GT (ОШ – 0,410, ДИ [0,232-16,741], p = 0,820). Среди носителей генотипа AA полиморфизма rs6136 9,9% пациентов были резистентными к АСК против 21,1% резистентных с генотипом AC (ОШ=0,410 [0,106-1,584], p=0,421). 13,9% резистентных к АСК пациентов встречалось среди носителей генотипа AA и 9,1% среди носителей генотипа AG полиморфизма rs2228315 (ОШ 1,618 ДИ [0,188 – 13,916], p=0,913). Пациенты имевшие генотип GG полиморфизма rs6131 в 15,6% случаев являлись резистентными к АСК по сравнению с 8,3% пациентов, имевших генотип GA полиморфизма rs6131 (ОШ – 0,394, [95% ДИ 0,051-2,911], p=0,643). Статистической значимости в данных отличиях не было.

В первые, 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе у 4 пациентов наблюдались тромботические события (4,4%): острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. За период наблюдения в 16 месяцев [9;26] произошло 2 конечные точки (возобновление стенокардии и прогрессирование сердечной недостаточности). В группах носителей гомозиготного генотипа по распространенной аллели и носителей гетерозиготного генотипа полиморфизмов rs6136, rs2228315, rs6131, rs6133 статистически не было отличий по частоте неблагоприятных событий в ранний и отдаленный периоды после КШ. (ОШ 0,354, 95% ДИ 0,033-1,884, $p=0,354$; ОШ 0,403, 95% ДИ 0,044-4,232, $p=0,734$; ОШ 0,394, 95% ДИ 0,051-2,911, $p=0,643$; ОШ 1,802, 95% ДИ 0,092-35,293, $p=0,681$, соответственно)

В каждой точке наблюдения в группе чувствительных к АСК пациентов практически все показатели спонтанной и индуцированной ХЛ тромбоцитов и нейтрофилов были выше, чем у здоровых доноров, а у резистентных к АСК только показатели спонтанной и индуцированной ХЛ нейтрофилов. У чувствительных к АСК пациентов после КШ наблюдались повышенная интенсивность и площадь зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов с люминолом и площадь спонтанной ХЛ нейтрофилов с люцигенином по сравнению с группой резистентных пациентов. До операции у чувствительных к АСК пациентов по сравнению с резистентными наблюдались более высокие показатели интенсивности и площади индуцированной ХЛ с люцигенином, а также повышенное время спонтанной ХЛ с люцигенином, которое необходимо для развития максимального уровня синтеза АФК.

У резистентных к АСК пациентов наблюдалась положительная корреляция ($r=0,83$, $p=0,012$) интенсивностей индуцированной ХЛ с люминолом между тромбоцитами и нейтрофилами в 1 сутки после КШ.

Заключение. Полиморфизмы rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 в гене Р-селектина тромбоцитов не ассоциированы с резистентностью к АСК у пациентов с ИБС. Редкие аллели Т, С, G, А полиморфизмов rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 гена Р-селектина не приводят к увеличению рисков неблагоприятных событий в ранний и отдаленный периоды после КШ. До операции и терапии более высокие показатели ХЛ у АЧ больных по сравнению с АР могут быть связаны с нарушением образования лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов у АР и снижением из-за этого продукции АФК у них при превращении арахидоновой кислоты. Различия в показателях ХЛ в зависимости от чувствительности к терапии на этапе до приёма препарата помогут понять возможную причину резистентности тромбоцитов к АСК у больных с риском тромботических окклюзий коронарных шунтов и подобрать индивидуализированное лечение.

Список литературы

1. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 2012; 366: 54-63. DOI: 10.1056/nejmra1112570.
2. Wu H., Wang J., Sun H., Wang X., Hu X., Ma W. et al. Preoperative continuation of aspirin therapy may improve perioperative saphenous venous graft patency after off-pump coronary artery bypass grafting. Ann. Thorac. Surg. 2015;99(2):576–80. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.074.
3. Патент 2413953 РФ: МПК G01N 33/86. Гринштейн Ю. И., Филоненко И. В., Савченко А. А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент 2009131242/15; 17.08.2009. Бюллетень №7
4. Савченко А. А. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните / А. А.Савченко, Д. Э. Здитовецкий, А. Г.Борисов. Новосибирск: Наука, 2013. – 143 с.