

УДК 616.155.2

Агрегационная активность тромбоцитов у женщин с сахарным диабетом второго типа при приеме ацетилсалициловой кислоты

С.А. Агаркова¹, О.В. Филатова¹, Г.И. Костюченко²

¹ Алтайский государственный университет (Барнаул, Россия)

² Алтайская краевая клиническая больница (Барнаул, Россия)

Aggregative Activity of Platelets in the Blood of Women with Type 2 Diabetes on the Background of Taking Acetylsalicylic Acid

S.A. Agarkova¹, O.V. Filatova¹, G.I. Kostyuchenko²

¹ Altai State University (Barnaul, Russia)

² Altai Krai Clinical Children's Hospital (Barnaul, Russia)

Обследовано 94 женщины, больных сахарным диабетом второго типа (СД-2), в возрасте от 43 до 82 лет. Показатели агрегационной активности тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом с помощью оптического агрегометра «Chrono-log, 490» (США) с использованием стандартных индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген). Показано снижение степени индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от индуктора агрегации (адреналин — до 79%, коллаген — до 73%, АДФ — до 56%). Частота аспиринорезистентности на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) составила 33–91% в зависимости от индуктора агрегации (при использовании адреналина — у 33%, коллагена — у 84%, АДФ — у 91%). Содержание глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови больных СД-2, принимающих и не принимающих АСК, статистически значимо не различается. В группах аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациенток уровень этих показателей также статистически значимо не различался. Отсутствие значимых связей между агрегационной активностью тромбоцитов и показателями углеводного и липидного спектров крови говорит о самодостаточности «феномена аспиринорезистентности» при СД-2. В подгруппе аспиринорезистентных пациенток с контролируемым метформином и инсулином уровнем глюкозы в сыворотке крови при использовании в качестве индуктора агрегации адреналина выявлено наличие положительной, почти функциональной связи между агрегационной активностью тромбоцитов и уровнями гликозилированного гемоглобина ($r=0,95$; $p=0,05$) и холестерина ($r=0,97$; $p=0,03$).

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспиринорезистентность, оптическая агрегометрия, сахарный диабет второго типа.

DOI 10.14258/izvasu(2014)3.2-01

The total of 94 women with Type 2 diabetes (T2D) within the age range of 43–82 was checked as part of the study. The markers of platelets aggregative activity were indicated by the turbidimetric method with the help of the optical aggregometer «Chrono-log, 490» (USA), standard inducers of aggregation (ADP, epinephrine, collagen) being used. The reduction of the induced platelets aggregation level is exhibited depending on the inducers of aggregation (epinephrine — up to 79%, collagen — up to 73%, ADP — up to 56%). The frequency of aspirin resistance on the background of ASA therapy equals to 33–91% depending on the inducer of aggregation (33% while using epinephrine, 84% — collagen, 91% — ADP). The content of glucose, glycosylated hemoglobin, cholesterol and triglycerides in the blood serum of those T2D patients taking acetylsalicylic acid (ASA) and not taking it, is not significantly different in terms of statistics. The level of these markers in the groups of “aspirin resistant” and “aspirin sensitive” patients is not significantly different in terms of statistics as well. Any connection between the aggregative activity of platelets and the markers of carbohydrate and lipid profiles is not noticed. The phenomenon of “aspirin resistance” on the background of T2D is self-sufficient. A very strong, almost functional connection between the aggregative activity of platelets and the levels of glycosylated hemoglobin ($r=0,95$; $p=0,05$) and cholesterol ($r=0,97$; $p=0,03$) was disclosed in the subgroup of aspirin resistant patients with the level of glucose in blood serum controlled by metformin, epinephrine being used as the inducer of aggregation.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin resistance, optical aggregometry, Type 2 diabetes.

Сахарный диабет (СД) — это серьезная медико-социальная проблема, признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционной эпидемией. На долю СД второго типа (СД-2) приходится 90% всех случаев диабета, чаще им болеют женщины [1, с. 225]. В литературе есть убедительные данные о недостаточной защите сердечно-сосудистой системы аспирином, или ацетилсалициловой кислотой (АСК), при СД. Исследование агрегации тромбоцитов с разными индукторами определяет эффективность антиагрегантной терапии, которая практически никогда не оценивается в клинической практике. Резистентность к дезагрегантам является актуальнейшей проблемой здравоохранения. Несмотря на публикацию значительного количества работ, причины и механизмы аспиринорезистентности остаются неясными. Отсутствие общепринятого определения и единой методики выявления аспиринорезистентности затрудняет поиск путей ее преодоления [2, с. 80; 3, с. 26]. Встречаемость аспиринорезистентности варьирует от 0,4 до 60% в зависимости от метода и оборудования, а при СД-2 составляет более 20%. Есть данные о ее большей распространенности среди женщин и с увеличением возраста. В связи с вышесказанным возникает необходимость понять механизмы, лежащие в основе взаимодействия между СД и АСК [4, с. 22; 5, с. 36].

Целью работы явилось исследование агрегационной активности тромбоцитов и ее взаимосвязи с показателями углеводного и липидного спектров крови у женщин с СД-2 при приеме АСК.

Методика. В исследование включены данные о 94 женщинах с СД-2, подписавших информированное согласие на участие в настоящем исследовании и использование персональных данных. Возраст участников — от 43 до 82 ($62,14 \pm 0,86$) лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин группы контроля от 42 до 80 ($61,40 \pm 3,45$) лет. Исследование проводилось на базе лаборатории патологии гемостаза Алтайской краевой клинической больницы.

Среди обследуемых выделены две группы в зависимости от приема АСК в дозе 75 мг/сут. в качестве первичной профилактики. Критерием включения в первую группу был прием АСК не менее чем в течение трех предшествующих месяцев. Вторую группу составили пациентки с СД-2, не принимающие АСК. Критериями исключения из второй группы являлись информация о приеме АСК и других дезагрегантов в течение 10 дней, предшествующих исследованию, а также наличие острых воспалительных

заболеваний и обострение хронических заболеваний на момент обследования. В этих группах проведена сравнительная оценка состояния углеводного и липидного обменов.

Взятие крови осуществлялось из локтевой вены утром натощак в вакутайнер с 3,8% раствором цитрата натрия. Показатели агрегационной активности тромбоцитов определяли турбидиметрическим методом с помощью оптического агрегометра «Chronolog, 490» (США) с использованием стандартных индукторов агрегации (АДФ, адреналин, коллаген) фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Показатели углеводного (концентрация глюкозы и гликозилированного гемоглобина) и липидного (уровень холестерина и триглицеридов) обменов получены при анализе биохимического спектра крови. В нашем исследовании «резистентными» считались пациентки со снижением агрегационной активности тромбоцитов под влиянием АСК менее 50% от референтных значений.

Все результаты обработаны вариационно-статистическими методами. Рассчитывали общепринятые показатели описательной статистики и статистики вывода, такие как среднее арифметическое (M), стандартная ошибка (m). Выборки данных проверяли на нормальность распределения, для чего был использован критерий Колмогорова — Смирнова при уровне значимости $p < 0,05$. Для определения статистической значимости различий характеристик исследуемых независимых выборок с нормальным распределением использовали параметрический показатель t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программных продуктов SPSS 20.0 фирмы IBM for Windows.

Результаты исследования и обсуждение. Содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови пациенток, принимающих и не принимающих АСК, статистически значимо не различалось, однако было повышенным по сравнению с контрольной группой в среднем в 2 раза. По сравнению с группой контроля содержание холестерина в сыворотке крови пациенток обеих групп с СД-2 статистически значимо повышено в 1,4 раза, а триглицеридов — почти в 2 раза. У представительниц контрольной группы уровни глюкозы ($< 6,1$ ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (4,0–5,5%), холестерина ($< 5,1$ ммоль/л) и триглицеридов ($< 1,7$ ммоль/л) находились в пределах референтных значений (табл. 1).

Сравнительная оценка уровня биохимических показателей сыворотки крови пациенток, принимающих и не принимающих АСК ($M \pm m$)

Концентрация в сыворотке крови	Группы обследуемых пациенток			p
	принимающие АСК (n=40)	не принимающие АСК (n=46)	контрольная группа (n=30)	
	1	2	3	
Глюкоза, ммоль/л	9,06±0,64	8,88±0,62	4,54±0,45	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
Гликозилированный гемоглобин, %	8,48±0,36	7,64±0,28	4,56±0,41	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
Холестерин, ммоль/л	6,05±0,20	6,39±0,29	4,58±0,23	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
Триглицериды, ммоль/л	2,02±0,18	2,20±0,22	1,12±0,26	$p_{1-3,2-3} < 0,001$

Анализируя полученные данные адреналин-, АДФ- и коллаген-индуцированных агрегатограмм группы больных СД-2, можно проследить снижение степени индуцированной агрегации тромбоцитов у аспириночувствительных пациенток (рис. 1). Причем если для адреналин- (до -79%) и коллаген-индуцированной агрегации (до -73%) характерно практически полное

угнетение процесса агрегации тромбоцитов на фоне лечения АСК, то для АДФ-индуцированной агрегации отмечено менее выраженное изменение исследуемых показателей (до -56%), что свидетельствует о нарушении прежде всего вторичной волны агрегации, которая, в свою очередь, отображает процесс высвобождения содержимого гранул тромбоцитов [6, с. 56].

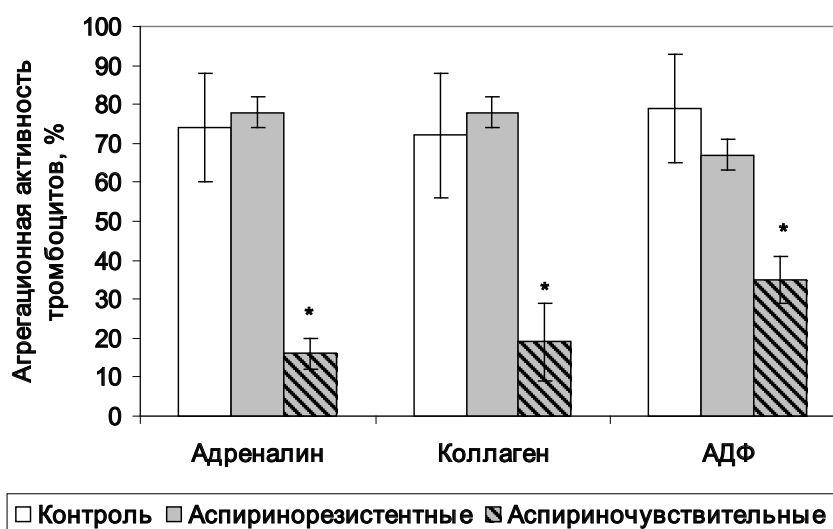


Рис. 1. Агрегационная активность тромбоцитов в подгруппах аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациенток в зависимости от индуктора агрегации (M , 95% ДИ)

Примечание: статистически значимые различия с группой контроля: * — $p < 0,001$.

Частота аспиринорезистентности на фоне терапии АСК составила 33–91% в зависимости от индуктора агрегации (рис. 2).

Минимальное количество аспиринорезистентных пациенток наблюдалось при использовании в качестве индуктора агрегации адреналина (рис. 2, B), максимальное — при использовании АДФ (рис. 2, A). Вероятно, это связано с тем, что для коллагена и АДФ существуют и другие, более специфичные механизмы взаимодействия с рецепторами тромбоцитов, которые

не блокируются АСК. Агрегационная активность тромбоцитов у аспиринорезистентных пациенток статистически значимо не различается с таковой в контрольной группе, а у аспириночувствительных имеет более низкие значения (см. рис. 1) по сравнению с контролем. Следует заметить, что при сравнении агрегационной активности тромбоцитов в группе пациенток, не принимающих АСК, с представительницами контрольной группы статистически значимых различий не выявлено. Сравнительная оценка биохимических показателей

сыворотки крови в зависимости от индивидуальных результатов оценки аспиринорезистентности показала отсутствие статистически значимых различий

глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина и триглицеридов в группах аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациенток (табл. 2).

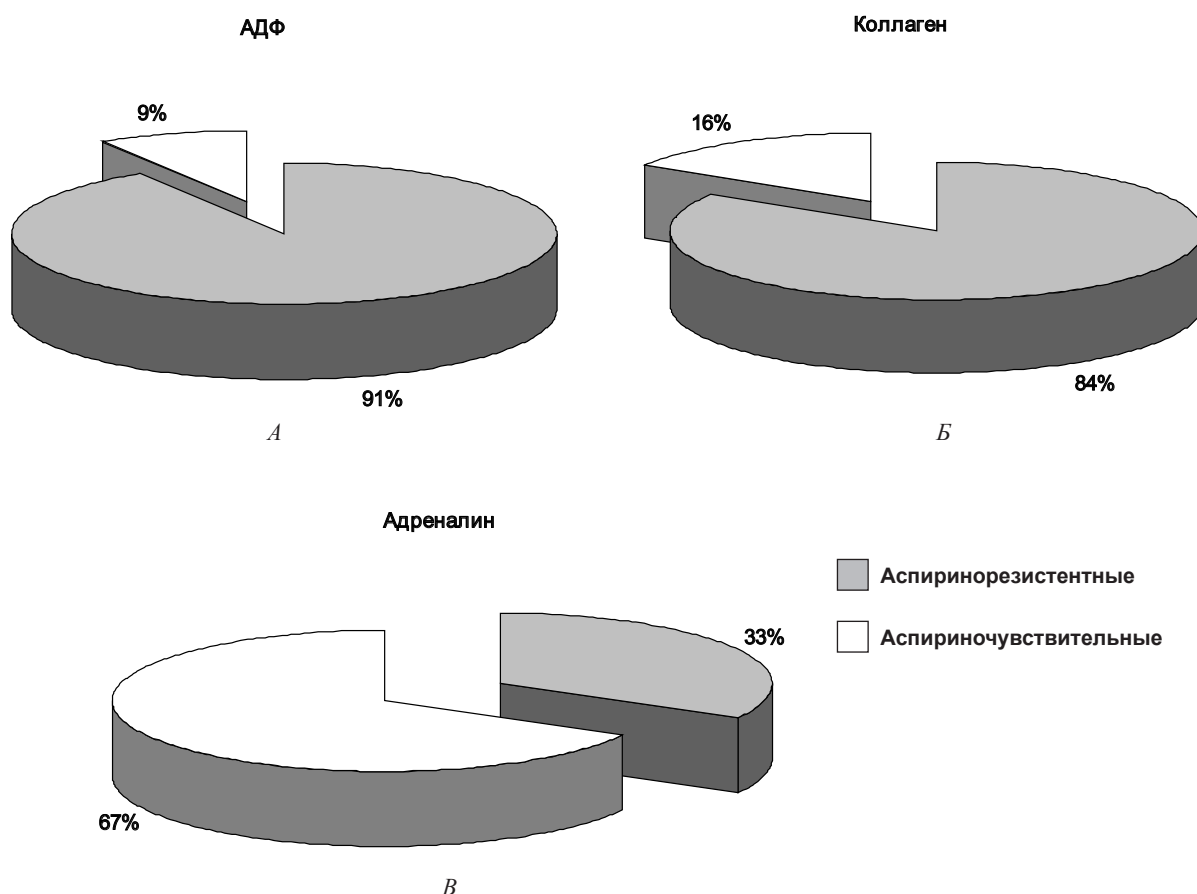


Рис. 2. Распределение аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациенток в зависимости от индуктора агрегации, %

Не выявлены корреляционные связи на статистически значимом уровне между агрегационной активностью тромбоцитов и показателями сыворотки крови во всех подгруппах пациенток, больных СД-2. Исключение составила подгруппа аспиринорезистентных больных СД-2 с контролируемым метформином и инсулином уровнем глюкозы в сыворотке крови ($4,93 \pm 0,51$ ммоль/л). В этой подгруппе аспиринорезистентных пациенток при использовании в качестве индуктора агрегации адреналина выявлено наличие положительной сильной, почти функциональной связи между агрегационной активностью тромбоцитов и уровнями гликозилированного гемоглобина ($r=0,95$; $p=0,05$) и холестерина ($r=0,97$; $p=0,03$). Выявленные корреляции статистически значимы, однако из-за небольшого количества пациенток в этой подгруппе ($n=4$) в дальнейшем потребует-

ся проверка полученных результатов при достаточном количестве наблюдений.

Заключение. Содержание глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина и триглицеридов в сыворотке крови больных СД-2, принимающих и не принимающих АСК, статистически значимо не различается. В группах аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациенток уровень этих показателей также статистически значимо не различался. Частота аспиринорезистентности на фоне терапии АСК составила 33–91% в зависимости от индуктора агрегации (при использовании адреналина — 33%, коллагена — у 84%, АДФ — у 91%). Отсутствие значимых связей между агрегационной активностью тромбоцитов и показателями углеводного и липидного спектров крови говорит о самодостаточности «феномена аспиринорезистентности» при СД-2, что указывает на необходимость продолжения исследования ее причин и механизмов.

Сравнительная оценка уровня биохимических показателей сыворотки крови индивидуальных результатов оценки аспиринорезистентности в зависимости от индуктора агрегации ($M \pm m$)

Индукторы агрегации	Подгруппы обследуемых пациенток	Кол-во (n)	Концентрация в сыворотке крови			
			глюкоза, ммоль/л	гликозилированный гемоглобин, %	холестерин, ммоль/л	триглицериды, ммоль/л
Адреналин	1. Аспирино-резистентные	12	7,7±0,82	7,9±0,55	6,2±0,33	1,7±0,17
	2. Аспирино-чувствительные	28	9,6±0,83	8,7±0,45	5,9±0,25	2,1±0,24
	3. Контрольная группа	30	4,5±0,45	4,6±0,41	4,6±0,23	1,1±0,26
АДФ	4. Аспирино-резистентные	36	8,9±0,69	8,5±0,39	6,0±0,21	2,0±0,19
	5. Аспирино-чувствительные	4	9,8±1,73	8,4±0,86	6,5±0,63	2,0±0,63
	6. Контрольная группа	30	4,5±0,45	4,6±0,41	4,6±0,23	1,1±0,26
Коллаген	7. Аспирино-резистентные	33	9,1±0,74	8,4±0,38	6,0±0,22	2,0±0,20
	8. Аспирино-чувствительные	7	9,0±1,33	8,6±1,01	6,1±0,51	1,9±0,34
	9. Контрольная группа	30	4,5±0,45	4,6±0,41	4,6±0,23	1,1±0,26
Примечание			$p_{1-2,4-5,7-8} > 0,05$ $p_{1-3,2-3,4-6,5-6,7-9,8-9} < 0,001$	$p_{1-2,4-5,7-8} > 0,05$ $p_{1-3,2-3,4-6,5-6,7-9,8-9} < 0,001$	$p_{1-2,4-5,7-8} > 0,05$ $p_{1-3,2-3,4-6,5-6,7-9,8-9} < 0,001$	$p_{1-2,4-5,7-8} > 0,05$ $p_{1-3,2-3,4-6,5-6,7-9,8-9} < 0,001$

Библиографический список

1. Фотина И.А. Сравнительный анализ биохимических показателей в сыворотке крови и ротовой жидкости у здоровых лиц и больных сахарным диабетом II типа // Вестник Нижегород. гос. ун-та им. Н.И. Лобачевского. — 2011. — №2 (2).

2. Козловский В.И., Сероухова О.П. Аспиринорезистентность, современное состояние вопроса // Вестник фармации. — 2010. — №2 (48).

3. Мета Дж.Л., Мохандас Б. Аспиринорезистентность — факт или вымысел? / пер. с англ. А. Терещенко // Кардіологія огляд. — 2011. — №5 (258).

4. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Гринштейн И.Ю. и др. Резистентность к аспирину: распространенность, из-

вестные и предполагаемые причины, принципы диагностики, клинические подходы // Consilium Med. Ukraina. — 2008. — №3.

5. Столяр М.А., Ольховский И.А. Определение аспиринорезистентности тромбоцитов *in vitro* по данным оптического и импедансометрического методов // Вестник Новосиб. гос. ун-та: Биология, клиническая медицина. — 2012. — Т. 10, №5.

6. Волков В.И., Запровальная О.Е., Багрий А.Э. и др. Оценка эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. — 2012. — №5.