

## КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ

Исследованы показатели агрегации тромбоцитов у 49 мужчин с ишемической болезнью сердца. У 12 пациентов из 37 выявлено недостаточное снижение агрегации тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (аспиринрезистентность). У аспирирезистентных лиц достоверно чаще встречалась стенокардия четвертого функционального класса. Число пораженных артерий и число стенозов коронарных артерий по данным коронарографии не имело различий между группами. У аспирирезистентных пациентов чаще обнаружены окклюзии коронарных артерий, которые составили 27,5 % от числа всех пораженных артерий против 12,9 % в группе аспиричувствительных. Аспиринрезистентные пациенты достоверно чаще имели в анамнезе Q-образующие инфаркты миокарда (91,67 %), аспиричувствительные пациенты инфаркт миокарда перенесли в 56,8 %.

**Ключевые слова:** аспирин, агрегация, эффективность, окклюзии.

В 2014 году исполняется 25 лет, как в г. Омске начали выполнять операции на коронарных артериях. За эти годы омская кардиохирургия прошла славный путь и достигла результатов на уровне лучших мировых центров. В настоящее время можно констатировать, что вопросы технического и анестезиологического обеспечения операций, послеоперационного выхаживания пациентов после коронарных операций практически решены. Однако отдельные проблемы остаются, и главная среди них — это проблема окклюзий коронарных шунтов.

Антитромботической терапии принадлежит ведущая роль в профилактике тромботических окклюзий коронарных шунтов. Наиболее доступным и широко распространенным препаратом, используемым с этой целью, является ацетилсалициловая кислота (АСК), которую используют для первичной и вторичной профилактики сосудистых катастроф, профилактики тромбозов коронарных шунтов и стентов. Высокая частота тромботических окклюзий коронарных кондуитов, а также высокая частота инфарктов и инсультов у лиц, регулярно принимающих препарат, стала поводом к обсуждению такой проблемы, как резистентность к АСК [1–4]. «Резистентность к АСК» рассматривается как отсутствие достаточного влияния АСК на синтез тромбоксана и высокий уровень агрегационной активности тромбоцитов по данным лабораторных тестов (агрегатометрии, проточной цитометрии),

либо клинически значимое сосудистое событие на фоне терапии [4, 5]. Следует отметить, что на современном этапе единые критерии «аспиринрезистентности» не выработаны, поэтому частота ее выявления колеблется от 5 до 70 % в зависимости от изучаемой патологии и используемого метода [2, 6, 7]. До настоящего времени нет единого мнения по поводу того, влияет ли аспирирезистентность на течение ИБС.

**Цель:** изучить клинические особенности течения ИБС и особенности поражения коронарного русла у лиц с резистентностью к АСК.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 49 мужчин (средний возраст  $55,4 \pm 6,04$  лет), страдающих ИБС. Все больные были госпитализированы в Омскую областную клиническую больницу с целью проведения коронарного шунтирования. Больные для участия в исследовании были отобраны сплошным методом после проведения коронарографии. Все пациенты страдали стабильной стенокардией напряжения. Функциональный класс III по Канадской классификации имели 39 человек, IV — 10 человек. 32 пациента перенесли в прошлом инфаркт миокарда с зубцом Q. Артериальной гипертензией страдали 45 пациентов, гипотензивные средства до госпитализации регулярно получали 39. У всех пациентов в стационаре были достигнуты целевые уровни АД. В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, перенесших инфаркт миокарда

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с ИБС с различной реакцией на АСК ( $M \pm \delta$ )

Исследуемые показатели	АСКР (n = 12)	АСКЧ (n = 37)	Контроль (n = 26)
Спонтанная агрегация (R max), отн.ед.	1,31±0,21*	1,23±0,20*	1,01±0,05
Индукцированная АДФ <sub>5 мкг/мл</sub> агрегация (LTmax), %	56,4±10,20 <sup>^</sup>	42,7±12,45*	60,5±5,80
Индукцированная АДФ <sub>1,25 мкг/мл</sub> агрегация (LTmax), %	28,7±13,59 <sup>^</sup>	15,5±9,70*	32,5±4,75
Адреналин-индуцированная агрегация <sub>5 мкг/мл</sub> (LTmax), %	51,0±9,87* <sup>^^</sup>	16,6±5,85*	61,8±5,80
Коллаген-индуцированная агрегация <sub>20 мкг/мл</sub> (LTmax), %	80,4±7,83* <sup>^</sup>	64,3±16,85	69,0±4,65
Ристомидин-индуцированная агрегация <sub>12 мкг/мл</sub> (LTmax), %	79,3±9,0*	67,9±19,05	69,5±6,10
Фактор Виллебранда, %	93,5±27,39	90,2±17,85	86,2±16,40

Примечание. \* —  $p < 0,01$  — статистически значимые различия в сравнении с контролем;  
<sup>^</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> —  $p < 0,01$  — между группами АР и АЧ

в течение последних 4 месяцев, имеющих тяжелую сопутствующую патологию, нарушение функции печени и почек. Все больные получали стандартную терапию — нитраты, бета-1-адреноблокаторы, статины, гипотензивные средства при наличии показаний. Все больные до включения в исследование длительно принимали АСК по 125 мг в сутки. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, не принимавших медикаменты (средний возраст — 54,7±5,8 лет). Все пациенты дали письменное согласие на включение в исследование.

Для оценки эффективности АСК оценивали агрегационную активность тромбоцитов в плазме крови. Исследование агрегации тромбоцитов и уровня фактора Виллебранда проведено на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ2-«Биола», модель ЛА230-2 при помощи метода флукутации светопропускания [8]. Агрегацию регистрировали турбидометрическим методом и путем оценки среднего размера агрегатов в реальном времени. Определение параметров индуцированной агрегации проведено по кривой светопропускания (погрешность при парных исследованиях — не более 4 %). Степень агрегации определяли как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора и измеряли в процентах. В этом случае также оценивали максимальные значения степени светопропускания. Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов были взяты следующие индукторы: АДФ (5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл), коллаген (20 мкг/мл) и ристомидин (12 мкг/мл). Использованы реактивы фирмы «Технология-стандарт» (г. Барнаул). Количество тромбоцитов измеряли на гематологическом автоматическом анализаторе ADVIA 70.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и Excel Windows XP. Различия выявляли с помощью t-критерия Стьюдента, двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, W-критерия Вилкоксона, критерия Z. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Исследование агрегации тромбоцитов показало, что среди 49 больных с ИБС у 12 отсутствует достаточная реакция на прием АСК. Больные были разделены на 2 группы: группа с достаточной

чувствительностью к АСК (АСКЧ) и резистентные к АСК (АСКР). В основу оценки эффективности АСК был положен принцип определения аспиринарезистентности, рекомендованный З. С. Баркаганом [1]. Согласно этому принципу, антиагрегантный эффект АСК считается достигнутым при снижении параметров агрегации с адреналином до 33 % от нижнего показателя в норме. Больных с уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов 33 % и ниже относили в группу АСКЧ. Если адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов при приеме АСК была выше 33 %, больных считали АСКР.

Все больные с ИБС имели увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, не зависимо от эффективности АСК (табл. 1). Исследование агрегации тромбоцитов с индукторами показало в группе АСКЧ снижение уровня не только адреналин-индуцированной агрегации, но и АДФ-индуцированной агрегации. Уровень фактора Виллебранда не отличался от значений контрольной группы.

Основные факторы риска развития ИБС в обеих группах были распределены равномерно. Ожирение или избыточную массу тела имели 30 из 37 АСКЧ, 8 из 12 АСКР лиц ( $p = 0,427$ ). Среди АСКЧ сахарным диабетом страдало 4 пациента, среди АСКР — 1 ( $p = 0,1$ ). Значения общего холестерина составили в группе АСКЧ 6,20±0,93 ммоль/л, в группе АСКР — 5,6±1,6 ммоль/л (различия достоверны). Не выявлено также различий в концентрации триглицеридов в плазме крови. В группе АСКЧ этот показатель составил 1,98±0,29 ммоль/л, в группе АСКР — 1,90±0,57. Артериальной гипертензией страдало 33 пациента из 37 в группе АСКЧ (89,2 %) и все пациенты в группе АСКР ( $p = 0,56$ ). Гипертрофию левого желудочка (индекс массы миокарда 125 г/м<sup>2</sup> и более) имели 25 пациентов в группе АСКЧ и 6 пациентов — в группе АСКР ( $p = 0,452$ ).

При оценке тяжести стенокардии в группе АСКР чаще, чем в группе АСКЧ, встретились больные с ФК IV. Из 37 в группе АСКЧ имели стенокардию ФК III 34 пациента, IV ФК — 3. Из 12 пациентов в группе АСКР стенокардию ФК III имели 5, стенокардию IV ФК — 7 ( $p = 0,001$ ).

Число пораженных коронарных артерий в группах было одинаковым. У большинства пациентов

было многососудистое поражение с множественными стенозами коронарных артерий, определившее показания к коронарному шунтированию. Не выявлено увеличения числа стенозов в группе лиц с АСКР по сравнению с АСКЧ. В группе АСКЧ обнаружен 241 стеноз, среднее число стенозов на одного пациента составило  $5,35 \pm 0,79$ . В группе АСКР выявлено 40 стенозов, среднее число стенозов на каждого пациента —  $3,25 \pm 0,93$  (различия статистически незначимы). В группе АСКЧ потребовалось шунтировать в среднем  $3,60 \pm 0,43$  коронарных артерий, в группе АСКР —  $2,90 \pm 0,82$  ( $p > 0,05$ ).

Проведено сравнение числа полностью окклюзированных артерий в двух группах. В группе АСКЧ выявлена 31 окклюзия на 241 стенозированную артерию — 12,9 %, в группе АСКР — 11 окклюзий на 40 стенозов — 27,5 % ( $p = 0,037$ ). Таким образом, в группе АСКР при меньшем числе стенозов было значительно больше окклюзированных артерий. В группе АСКР у каждого второго пациента выявлена окклюзия коронарных артерий. Полученные данные позволяют предположить, что аспиринрезистентность способствует развитию окклюзий коронарных артерий за счет тромбозов.

Выявлены различия числа больных, перенесших инфаркт миокарда. В группе АСКЧ Q-образующие инфаркты миокарда в анамнезе были у 21 пациента из 37, в группе АСКР — у 11 из 12 ( $p = 0,037$ ).

**Обсуждение.** Вопрос о клинической значимости резистентности к АСК окончательно не решен. Не все авторы разделяют мнение о том, что аспиринрезистентность является клинической проблемой, полагая, что это только лабораторный феномен, не требующий коррекции лечения. Дискуссия представляет несомненный интерес, при этом следует помнить, что игнорирование этой проблемы и затягивание ее решения может быть чревато фатальными осложнениями у тех пациентов, у которых мы рассчитываем получить, но не получаем антиагрегантный эффект терапии, позволяющий обеспечить свободу от тромботических осложнений. Исследований, подтверждающих наличие этой проблемы, накапливается все больше и больше. По данным Bhatt D.L., Topol E.J. [9], у лиц с аспирирезистентностью в 3 раза возрастает вероятность развития инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Аналогичные данные получили Gum P.A. с соавт. [10]. О патологической значимости резистентности к аспирину свидетельствуют исследования Campbell C.L., Steinhubl S.R. [11], Hankey G.J., Eikelboom J.W. [12].

Нами проведено изучение частоты резистентности к АСК у лиц, имеющих стенокардию высокого функционального класса и множественное поражение коронарных артерий, госпитализированных в кардиохирургическое отделение для операции коронарного шунтирования. Исследование показало значительную вариабельность параметров агрегации тромбоцитов в ответ на прием АСК и высокую частоту резистентности в этой группе. У пациентов с ИБС, чувствительных к АСК и резистентных к ее действию, число пораженных артерий и среднее число стенозов было одинаковым. Это закономерно, так как аспиринрезистентность не может влиять на развитие коронарного атеросклероза. При этом у АСКР-пациентов достоверно чаще обнаружены окклюзированные артерии. Если предположить, что причиной окклюзии стал атеротромбоз, то можно связать этот феномен с неэффективностью АСК у больного с коронарным атеросклерозом. Если

исходить из предположения, что АСК — резистентность повышает риск развития тромботических окклюзий, можно ожидать увеличения риска инфарктов миокарда у АСКР-лиц по сравнению с АСКЧ, что и было показано в нашем исследовании.

Таким образом, наши результаты согласуются с литературными данными и позволяют сделать вывод о том, что резистентность к АСК ассоциирована с более тяжелым течением ИБС и более частым развитием инфаркта миокарда вследствие возникновения коронарных окклюзий.

Полученные результаты указывают на целесообразность исследования эффективности антиагрегантов у лиц с ИБС и необходимость рекомендовать двойную антиагрегантную терапию у лиц резистентных к АСК. С другой стороны, при достаточной эффективности АСК (а таких больных большинство) назначать двухкомпонентную антиагрегантную терапию всем больным без исключения нецелесообразно за исключением тех случаев, когда это определяется современными стандартами. Она показана в тех случаях, когда больной перенес острый инфаркт миокарда, эпизод нестабильной стенокардии, коронарное шунтирование по поводу острого коронарного синдрома, стентирование коронарных артерий.

Полученные результаты представляют интерес для врачей Омской области в связи с тем, что, во-первых, в нашем регионе проводится большой объем операций на коронарных артериях и вопросы оптимальной антитромботической терапии, от которой зависят результаты операций, имеют большое значение; во-вторых, есть возможность исследовать параметры агрегации тромбоцитов на высоком методологическом уровне.

#### Выводы.

1. Среди пациентов, имеющих резистентность к АСК, чаще встречались лица, имеющие стенокардию ФК IV, чем среди чувствительных к АСК.
2. Не выявлено различий в числе стенозированных артерий у лиц с ИБС в группах с различной реакцией на АСК.
3. У пациентов с резистентностью к АСК окклюзии коронарных артерий встретились чаще, чем в группе лиц с достаточным эффектом на АСК.
4. Пациенты с резистентностью к АСК достоверно чаще имели в анамнезе инфаркты миокарда, чем аспирирезистентные лица.

#### Библиографический список

1. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — 2-е изд. доп. — М. : Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Лагута, П. С. Актуальные вопросы терапии аспирином / П. С. Лагута, Е. П. Панченко // Сердце. — 2006. — Т. 4, № 1. — С. 17–22.
3. Панченко, Е. П. Ацетилсалициловая кислота — основа антитромботической терапии больных атеротромбозом / Е. П. Панченко, А. Л. Комаров // Кардиология. — 2006. — Т. 4, № 4. — С. 201–206.
4. Шалаев, С. В. Рекомендации по антитромбоцитарным вмешательствам в лечении и профилактике острых коронарных синдромов / С. В. Шалаев // Омский научный вестник. — Омск, 2003. — № 3 (24). Приложение. Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии. — С. 49–55.
5. Асейчев, А. В. Механизм активации АДФ — индуцированной агрегации тромбоцитов под действием окисленного модифицированного фибриногена / А. В. Асейчев,

О. А. Азизова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 268–272.

6. Аверков, О. В. Тиклопидин и клопидогрел — есть ли повод для противостояния? / О. В. Аверков // Клин. фармакология и терапия. — 2007. — № 1. — С. 33–40.

7. Шилов, А. М. Ацетилсалициловая кислота — нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Шилов, С. А. Князева // Рус. мед. журн. — 2007. — Т. 15, № 6. — С. 550–555.

8. Ушкалова, Е. А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение / Е. А. Ушкалова // Фарматека. — 2006. — № 13. — С. 35–41.

9. Bhatt, D. L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy / D. L. Bhatt, E. J. Topol // Nature Rev. — 2003. — Vol. 2, № 1. — P. 28.

10. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease / P. A. Gum [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, № 6. — P. 961–965.

11. Campbell, C. L. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? / C. L. Campbell, S. R.

Steinhubl // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, № 4. — P. 665–669.

12. Hankey, G. J. Aspirin resistance / G. J. Hankey, J. W. Eikelboom // Lancet. — 2006. — Vol. 18. — P. 606–617.

**МОРОВА Наталия Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Омской государственной медицинской академии.

**ЦЕХАНОВИЧ Валерий Николаевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии Омской областной клинической больницы; профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии Омской государственной медицинской академии.

**ФАЙЛЬ Ирина Леонидовна**, кандидат медицинских наук, врач лаборатории гемостаза Омской областной клинической больницы.

Адрес для переписки: nataliya-morova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.09.2014 г.

© Н. А. Морова, В. Н. Цеханович, И. Л. Файль

УДК 616.314.163-089.23-072.1-71

**К. В. ВЕТКОВА**  
**М. А. БОРИСЕНКО**  
**А. В. ЧЕКИНА**  
**Ю. Ю. АГАФОНОВА**  
**В. В. МАКЕВНИНА**

Омская государственная  
медицинская академия  
Стоматологическая клиника  
«СпартаМед Премиум», г. Омск

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАБОТЕ С ОПЕРАЦИОННЫМ МИКРОСКОПОМ

Статья посвящена изучению повышения качества obturation корневых каналов с применением операционного стоматологического микроскопа. Авторы обращают внимание на значимость ирригации корневых каналов, использования системы никель-титановых инструментов ProTaper, современной трехмерной методики пломбирования системой VeeFill. Для оценки качества obturation были использованы радиовизиограф и изучены поперечные распилы зубов. Сделан вывод о том, что использование операционного микроскопа повышает качество эндодонтического лечения.

**Ключевые слова:** эндодонтическое лечение, протейперы, система Бифил, obturation, операционный микроскоп.

**Введение.** Несмотря на успехи, достигнутые в последнее десятилетие в стоматологии, вопрос о качественном эндодонтическом лечении до сих пор остается открытым [1–3]. В стоматологии регулярно появляются новые материалы и методики, направленные на получение лучших результатов при лечении пациентов [4]. Наиболее важным среди всех инноваций явилось внедрение техники опе-

рационной микроскопии [5]. До недавнего времени эндодонтическое лечение проводилось вслепую, и достижение положительных результатов было непредсказуемым. Применение микроскопа в процессе эндодонтического лечения дает увеличение объекта до 25 раз, что позволяет увидеть корневой канал на всем его протяжении. Максимальное увеличение используется для контроля правильности