

# Мальабсорбция и аспиринорезистентность у больных ИБС и ХОБЛ с фибрилляцией предсердий

И.Е. Чубирко, В.М. Провоторов, Ю.М. Чубирко

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

Статья посвящена изучению связи синдрома мальабсорбции и феномена аспиринорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий. Нарушение кишечного всасывания можно рассматривать как одну из причин появления аспиринорезистентности.

**Ключевые слова:** аспиринорезистентность, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, мальабсорбция.

Одним из главных факторов, решающих конечный исход сердечно-сосудистых заболеваний, является атеротромбоз — процесс тромбообразования на атеросклеротически измененных сосудах, ведущий к нарушениям коронарного кровообращения, клинически проявляющегося различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

Доля атеротромбоза в структуре общей смертности составляет 28 % [4]. Его течение тесно связано с состоянием системы гемостаза, а в особенности с функциональной способностью тромбоцитов. Назначение антиагрегационных препаратов (деагрегантов) дает возможность воздействовать на механизмы тромбообразования и контролировать весь последующий каскад реакций.

В связи с доказанной эффективностью [7] и экономической выгодой на протяжении многих лет аспирин остается самым актуальным препаратом этой группы. Однако, несмотря на общий механизм действия — ингибирование тромбоцитарной циклооксигеназы и каскада превращений арахидоновой кислоты, приводящего к образованию тромбоксана  $A_2$ , у некоторых больных выявляется отсутствие антиагрегационного действия аспирина [6, 10].

Согласно данным исследователей, 5–47 % людей имеют сниженный антиагрегационный ответ на применение аспирина, а у 19 % обследованных вообще не выявлено какого-либо влияния аспирина на агрегацию тромбоцитов [9, 10]. Этот феномен, получивший название аспиринорезистентности, вызывает необходимость дифференцированного подхода в лечении и профилактике ИБС. Методология определения указанного феномена до сих пор обсуждается [5, 9, 12]. Кроме того, принимая во внимание тот факт, что развитие фатальных событий (инфаркт миокарда, острое нарушение кровообращения) у пациентов не исключено даже на фоне длительного приема аспирина, возникает необхо-

димость выявления индивидуальной чувствительности к аспирину у больных с ИБС для оценки эффективности антиагрегационной терапии [13].

В настоящее время не существует стандартизированной методики для прогнозирования эффективности аспирина. Предложено несколько тестов, которые позволяют оценить антиагрегационный эффект аспирина *in vivo* по его влиянию на агрегацию, индуцированную АДФ [12], либо исследуя его влияние с помощью анализатора функции тромбоцитов PFA-100 [13]. Также есть возможность исследовать уровень метаболита тромбоксана  $A_2$  в суточной моче путем использования тест-системы Randox. В связи с тем что тромбоксан  $A_2$  быстро гидролизует в неэнзиматическую форму ТхВ2, имеется возможность измерения метаболита — 11-дегидротромбоксана В2 (11dh ТхВ2), который формируется из ТхВ2, проходя через почки. Пациенты с подъемом уровня ТхВ2 могут быть отмечены как аспиринорезистентные, и им необходимо подбирать индивидуальную терапию для снижения риска сердечно-сосудистой патологии [18].

Среди причин аспиринорезистентности выделяют клинические, клеточные и генетические факторы. К клиническим относятся отсутствие приверженности пациента к лечению, а также недостаточная эффективность вследствие назначения неадекватной дозы [3, 17]. Есть данные, что форма АСК, выпускаемая в таблетках с защитным покрытием, также может стать причиной возникновения резистентности к АСК, наблюдающейся примерно у 1/3 больных [11].

Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) — кишечнорастворимой и стандартной — достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за трехнедельный период наблюдений обнаружено не было [6].

Некоторые лекарственные препараты, например ибупрофен, могут связываться с активным центром ЦОГ-1, меняя пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК [8]. Гипергликемия также ведет к снижению эффективности антитромбоцитарной терапии за счет реактивации свободных радикалов [16], а гиперхолестеринемия может ослаблять действие АСК на тромбин [16, 18].

Клеточные факторы, влияющие на эффективность АСК, включают недостаточное подавление функции ЦОГ-1 тромбоцитов, а также повышенную экспрессию м-РНК ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелиальных клеток [15, 20].

Резистентность к АСК может быть связана с генетическими факторами — полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL (A1A2) [1, 18] и реактивацией тромбоцитов через систему тромбосана A2 или АДФ-зависимый путь, простимулированный тромбином, который образуется в больших количествах при ОКС.

Одной из клинических причин появления аспиринорезистентности, как было сказано ранее, является мальабсорбция, под которой понимают комплекс расстройств, возникающий в результате нарушения всасывания нутриентов, витаминов и микроэлементов в тонкой кишке [14]. Выделяют первичную (наследственную) и вторичную (приобретенную) мальабсорбцию. При вторичном синдроме недостаточного всасывания имеют место приобретенные атрофические или дистрофические процессы в кишечной стенке.

Существует множество методов для определения синдрома мальабсорбции, одним из которых является гликемический нагрузочный тест с лактозой. Уровень гликемии, регистрируемый до и после нагрузки лактозой, отражает суммарный результат расщепления и всасывания лактозы в тонкой кишке. На характер гликемической кривой влияет уровень инсулина и степень его повышения при подъеме концентрации глюкозы в крови.

В норме в течение 60 минут после приема лактозы (1 г/кг массы тела, но не более 50 г) уровень глюкозы в крови должен повыситься не менее чем на 20 % от исходного (примерно на 1,1 ммоль/л). Обычно уровень глюкозы в крови определяют натощак и через 15, 30 и 60 минут после нагрузки. Диагностически значимым является прирост гликемии в течение 60 минут после нагрузки менее чем на 1,39 ммоль/л. Проведение теста рекомендуется предварять определением толерантности к глюкозе. Подтверждение лактазной недостаточности указывает на присутствие синдрома мальабсорбции.

## Материалы и методы

В исследование были включены 80 пациентов (40 мужчин и 40 женщин в возрасте  $61 \pm 10,3$  лет). У всех пациентов имелись показания для лечения аспирином (большинство имели 0–1 балл по шкале CHADS 2, у некоторых были противопоказания к лечению варфарином). Кроме того, все пациенты страдали ИБС, аритмическим вариантом, персистирующей

формой фибрилляции предсердий, ХСН I–IIA, ФК II и ХОБЛ II стадии. Пациенты находились на обследовании и лечении в кардиологических отделениях 1 и 2 БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» Воронежа. Диагностику аспиринорезистентности проводили на базе лаборатории ООО «Новые медицинские технологии». Все пациенты получали аспирин в дозе 100 мг/сут, а также бронхолитики, каптоприл по 50 мг 3 раза в день, кордарон в индивидуально подобранных дозах. Сведения обо всех препаратах, используемых для сопутствующей терапии, заносили, включая название, суточную дозу, способ применения, даты начала и окончания терапии, в историю болезни и в индивидуальную регистрационную форму.

Для определения аспиринорезистентности всем больным, включенным в исследование, оценивали уровень 11-дегидротромбосана  $V_2$  в суточной моче согласно стандартной методике с использованием тест-систем фирмы Randox ТхВ2-кардио. Повышение уровня метаболита тромбосана в моче свидетельствовало об отсутствии эффекта аспирина. Низкой считалась концентрация ТхВ2 от 759 до 1283 пг/мл, средним уровнем — от 1284 до 2600 пг/мл, высоким — от 2601 пг/мл и более.

Мальабсорбцию определяли также у 80 пациентов. Глюкометром One Touch Ultra Easy измеряли исходный уровень гликемии натощак, регистрировали в специальную индивидуальную форму. Далее все пациенты принимали 50 г лактозы фирмы «Медика» внутрь (разведенной в 200 мл теплой воды). Через 15, 30 и через 60 минут после приема лактозы у пациентов определялся уровень глюкозы крови. Синдром мальабсорбции считался подтвержденным, если через час после приема лактозы внутрь уровень глюкозы крови увеличивался менее чем на 20 % от исходного уровня глюкозы крови (т. е. менее чем на 1,39 ммоль/л).

## Результаты исследования

При определении аспиринорезистентности было выявлено: 38 человек (47,5 %) имели уровень ТхВ2 в моче 2601 и более пг/мл (высокий), 33 человека (41,25 %) имели уровень ТхВ2 от 1284 до 2600 пг/мл

Таблица 1. Количественный анализ больных ИБС и ХОБЛ с фибрилляцией предсердий, имеющих аспиринорезистентность и мальабсорбцию

Наименование	Уровень ТхВ2 в моче 759–1283 пг/мл (низкий)	Уровень ТхВ2 в моче 1284–2600 пг/мл (средний)	Уровень ТхВ2 в моче 2601 пг/мл и более (высокий)
Количество пациентов, чел.	9	33	38
Количество пациентов с мальабсорбцией, чел.	2	7	15

Рисунок. Процентные показатели наличия мальабсорбции у больных ИБС и ХОБЛ с фибрилляцией предсердий относительно уровня ТхВ2 в моче



(средний), 9 человек (11,25 %) имели уровень ТхВ2 759 до 1283 пг/мл (низкий).

Мальабсорбция наблюдалась у 15 (39,5 %) человек из 38 аспиринорезистентных больных, у 7 (21,2 %) из 33 человек со средними цифрами ТхВ2 в моче и у 2 (22,2 %) из 9 человек с низкой концентрацией ТхВ2 в моче.

### Выводы

Феномен мальабсорбции выявляется чаще у пациентов с ИБС и ХОБЛ с фибрилляцией предсердий, имеющих аспиринорезистентность. Синдром нарушенного всасывания можно рассматривать как причину появления аспиринорезистентности у некоторых больных.

### Литература

1. Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 3. — С. 36–9.
2. Нетяженко В.З. та ін. Місце антитромбоцитарної терапії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій // Мистецтво лікування. — 2004. — № 5 (11). — С. 29–35.
3. Bhatt D.L. Aspirin Resistance: more than just laboratory curiosity // J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1127–29.
4. Braunwald's Heart Disease, 7th edition, 2004: 68–98.
5. Cambia-Kiely J.A., Gandhi P.J. Possible mechanism of aspirin resistance // J. Thromb. Thrombolysis. — 2002. — Vol. 13. — P. 49–56.
6. Catella-Lawson F., Crofford L.J. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity // Amer. J. Med. — 2001. — Vol. 110. — P. 28–32.
7. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Brit. Med. J. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–866.
8. Csizsar A., Stef G., Pacher P., Ungvari Z. Oxidative stress-induced isoprostane formation may contribute to aspirin resistance in platelets // Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids; 2002; 66; 557–8.

Таблица 2. Корреляция показателей уровня ТхВ2 в суточной моче до и после приема аспирина и уровня лактозы у больных ИБС и ХОБЛ с фибрилляцией предсердий

Показатели	Кэфф. корреляции r	p
Уровень ТХВ2 в суточной моче до и после приема аспирина	0,826	< 0,01
Уровень глюкозы до/через 15 минут после приема лактозы	0,981	< 0,001
Уровень глюкозы до/через 30 минут после приема лактозы	0,938	< 0,001
Уровень глюкозы до/через 60 минут после приема лактозы	0,897	< 0,001

9. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin Resistance Aspirin Resistance Response // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 200–201.
10. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. 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. — P. 1650–1655.
11. Fifth annual conference on arteriosclerosis. Thrombosis and Vascular Biology: San Francisco: California, USA 6–8 May 2004.
12. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 961–965.
13. Homoncik M., Jilma B., Hergovich N. et al. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100 // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83. — P. 316–321.

Список использованной литературы см. на сайте <http://logospress.ru/zvrach>

### Malabsorption and aspirin resistance in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease with atrial fibrillation

I.E. Chubirko, V.M. Provotorov, Yu. M. Chubirko

Voronezh state medical Academy N.N. Burdenko

The article is devoted to the study of communication malabsorption syndrome and the phenomenon of aspirin resistance in patients with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease with atrial fibrillation. Violation of the intestinal absorption can be considered as one of the causes of aspirin resistance.

**Key words:** aspirin resistance, acetylsalicylic acid, ischemic heart disease, malabsorption.