© ГРИНШТЕЙН И.Ю., САВЧЕНКО Е.А., ГРИНШТЕЙН Ю.И., САВЧЕНКО А.А., ТКАЧЕНКО О.А., ГРИЩЕНКО Д.А.

ЗАВИСИТ ЛИ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОТ ФОРМЫ АСПИРИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

И.Ю. Гринштейн, Е.А. Савченко, Ю.И. Гринштейн, А.А. Савченко, О.А. Ткаченко, Д.А. Грищенко

Красноярская государственная медицинская академия им В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор − д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра терапии ИПО, зав. − д.м.н. проф. Ю.И. Гринштейн; НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, дир. − д.м.н., проф., чл.-кор. В.Т. Манчук, Краевая клиническая больница, гл. врач − Б.П. Маштаков.

Резюме. *У 52 больных мужского пола в возрасте от 45 до 72 лет со стенокардией II-IV функционального класса и хронической сердечной недостаточностью после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и рандомизации изучали эффективность терапии тромбо АССом по 100мг/сутки (n=29) и кардиомагнил (n=23) по 1табл/сутки. На кардиомагниле количество резистентных к препарату больных составило 21,7%, а на тромбо АССе - 20,7%. У больных, резистентных к разным формам ацетилсалициловой кислоты, наблюдались характерные изменения метаболической активности тромбоцитов в виде отсутствующей активности НАД-глутаматдегидрогеназы и достоверно повышеной активности малатдегидрогеназы на терапии кардиомагнилом и приближающейся к нулевой активности НАДФ- изоцитратдегидрогеназы на терапии тромбо АССом.*

***Ключевые слова**: ишемическая болезнь сердца, аорто-коронарное шунтирование, энтеральная и простая форма ацетилсалициловой кислоты, резистентность к антиагрегантам.*

Аспирин до настоящего времени является одним из основных антиагрегантов в профилактике острых коронарных событий. Вместе с тем в последние годы появляется все больше материалов, свидетельствующих о наличии резистентности к аспирину. Обсуждаются способы оптимальной диагностики аспиринорезистентности, вероятные механизмы развития. Резистентность к аспирину встречается в 5-45% случаев (1,2,3,4). В исследованиях, изучающих агрегацию тромбоцитов при помощи световой аггрегометрии (в качестве агониста – арахидоновая кислота), резистентность к аспирину составила 6% [95%, ДИ 0%-12%]. В исследованиях, основанных на применении функциональных анализаторов, средняя распространенность резистентности к аспирину оказалась существенно выше – 26% [95%, ДИ 21%-31%] (5). Остается дискуссионным вопрос о большей встречаемости резистентности к аспирину у больных, принимающих кишечно-растворимые формы аспирина. По мнению D Cox. et al, 2006, эквивалентные дозы кишечно-растворимой формы аспирина уступают по эффективности стандартному аспирину. Меньшая биодоступность этих препаратов и сниженная абсорбция в условиях повышенных показателей pH в просвете тонкой кишки могут привести к неадекватному подавлению агрегации тромбоцитов, особенно у больных с большей массой тела (6).

Цель нашей работы – определить, является ли кишечно-растворимый аспирин столь же эффективным, как стандартный, и есть ли разница во влиянии разных форм аспирина на агрегацию тромбоцитов и их метаболическую активность.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 52 больных мужского пола в возрасте от 45 до 72 лет со стенокардией II-IV функционального класса и хронической

сердечной недостаточностью (ХСН) II-III ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Систолическая дисфункция (ФВ<45%) была у 11 больных. Контрольная группа состояла из 30 доноров. У всех больных было выполнено аорто-коронарное шунтирование (АКШ), после которого назначалась терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сутки. Из них 29 получали ацетилсалициловую кислоту в энтеральной оболочке − препарат тромбо АСС по 100мг/сутки, а 23 − кардиомагнил (ацетилсалициловая кислота 75мг и магния гидроксид 15,2мг) по 1табл/сутки. Выбор препарата для терапии осуществлялся после конвертной рандомизации.

У всех больных до АКШ, а также на 12-14 сутки после неё определялись показатели гемостаза. Исследование гемостаза до АКШ осуществлялось на фоне отмены ацетилсалициловой кислоты в течение 7-10 дней.

Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: подсчет числа тромбоцитов, спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов на агрегометре «Биола» (индукторы: аденозиндифосфат [АДФ] 5mM, адреналин 7 мкг/мл), концентрация фактора Виллебранда [ФВ] (7). Больные, не реагировавшие согласно агрегатометрии на двухнедельную терапию одним из препаратов ацетилсалициловой кислоты, были отнесены к группе резистентных к аспирину. Таким образом, на каждом из препаратов сформировались две группы больных, а именно: чувствительных к аспирину (АЧБ) и резистентных к нему (АРБ).

У всех больных со II-III ФК ХСН в качестве показателей внутриклеточного метаболизма определяли активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови с помощью биолюминесцентного анализа (8,9). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ, КФ 1.1.1.49), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ, КФ 1.1.1.8), малик-фермента (НАДФМДГ, КФ 1.1.1.40), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ, КФ 1.1.1.27), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ, КФ 1.1.1.37),

НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ, КФ 1.4.1.4), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ, КФ 1.4.1.2), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ, КФ 1.1.1.41 и НАДФ-ИЦДГ, КФ 1.1.1.42, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР, КФ 1.6.4.2). Активность оксидоредуктаз выражали в мкЕ/мг белка (1 Е=1 мкмоль/мин). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартального размаха в виде 25 и 75 процентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия между исследуемыми показателями гемостаза у больных ИБС до и после операции АКШ определяли по U критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

В обеих группах на препаратах кардиомагниле и тромбо АССе установлены больные, имеющие низкую АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов после двухнедельной терапии дезагрегантами (табл.1 и 2). На кардиомагниле количество резистентных к препарату больных составило 21,7%, а на тромбо АССе − 20,7%. Таким образом, после 14-15 дней терапии энтеральной формой ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС) и не оболочечной формой ацетилсалициловой кислоты (кардиомагнил) были получены схожие результаты по резистентности к препарату. По мнению ряда авторов, резистентнсть к энтеральным (оболочечным) формам аспирина выше, чем к стандартным формам ацетилсалициловой кислоты (1,6). Полученные нами данные не подтверждают и не опровергают это утверждение. Не исключено, что для выявления лабораторной резистентности к препарату требуется более длительный прием ацетилсалициловой кислоты.

У резистентных к ацетилсалициловой кислоте больных понижена концентрация фактора Виллебранда, особенно на кардиомагниле (табл.2).

Однако для утверждения, что пониженная концентрация фактора Виллебранда является неким маркером резистентности к ацетилсалициловой кислоте, требуются более убедительные доказательства.

При анализе метаболической активности тромбоцитов у больных, получающих разные формы ацетилсалициловой кислоты (кардиомагнил и тромбо АСС), были получены следующие результаты. До назначения кардиомагнила и тромбо АССа у больных, ставших впоследствии резистентными к этим препаратам, отмечается понижение Г3ФДГ и Г6ФДГ в тромбоцитах по сравнению с контролем (табл.3,4). Известно, что Г6ФДГ является основным конкурентом гликолиза за субстрат, и снижение активности может привести к повышению интенсивности анаэробного окисления глюкозы. Однако повышения активности анаэробной реакции ЛДГ, уровень которой отражает интенсивность терминальных реакций гликолиза, не обнаружено. Наоборот, имеет место тенденция понижения активности ЛДГ в тромбоцитах больных, резистентных к разным формам ацетилсалициловой кислоты (табл.5,6). По-видимому, сохранение интенсивности реакций гликолиза может быть связано с установленным понижением уровня активности Г3ФДГ в тромбоцитах. Г3ФДГ осуществляет перенос продуктов липидного катаболизма на реакции гликолиза (8).

У резистентных к кардиомагнилу больных по сравнению с чувствительными к данному препарату отсутствует активность НАД- глутаматдегидрогеназы и достоверно повышена активность малатдегидрогеназы (табл.3). У резистентных к тромбо АССу больных активность НАДФ-изоцитратдегидрогеназы приближается к нулевой (табл.6).

Таким образом, после двухнедельной терапии энтеральной формой ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС) резистентность к препарату составила 21,7%. На терапии, не оболочечной формой ацетилсалициловой кислоты (кардиомагнил), 20,7% больных коронарной болезнью сердца и ХСН были резистентны к препарату. Достоверной разницы в частоте резистентности к разным формам ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС не установлено.

У больных резистентных к разным формам ацетилсалициловой кислоты наблюдались характерные изменения метаболической активности тромбоцитов в виде отсутствующей активности НАД- глутаматдегидрогеназы и достоверно повышеной активности малатдегидрогеназы на терапии кардиомагнилом и приближающейся к нулевой активности НАДФ- изоцитратдегидрогеназы на терапии тромбо АССом. Очевидно, что динамическое исследование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных коронарной болезнью сердца позволяет выявить группу больных, имеющих лабораторную резистентность к разным формам ацетилсалициловой кислоты. Сопутствующие метаболические нарушения в тромбоцитах у больных резистентных к ацетилсалициловой кислоте, вероятно, являются патофизиологической основой данной патологии, однако, более конкретное значение этих нарушений в генезе аспиринорезистентности требует дальнейшего уточнения. Вместе с тем диагностика лабораторной резистентности к ацетилсалициловой кислоте позволяет в клинической практике выделить группу больных, имеющих высокий риск развития острых коронарных событий, обусловленных как тромбозом коронарных артерий, так и тромбозом артерио-венозных шунтов после АКШ. Выявление больных резистентных к ацетилсалициловой кислоте должно инициировать врача на усиление антитромботической терапии, а именно на добавление к аспирину тиенопиридинов и прежде всего клопидогреля.

IS ASPIRIN RESISTANCE DEPENDENT FROM FORM OF ASPIRIN AND METABOLIC ACTIVITY OF PLETELETS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.YU. Grinshtein, E.A. Savchenko, YU.I. Grinshtein, A.A. Savchenko, O.A. Tkachenko, D.A. Grischenko

Krasnoyarsk state medical academy named in honored V.F. Voino-Yasinetskij

The effectiveness of therapy of trombo ACC (100 mg/24 hour (n=20)) and cardiomagnil (n=23 (1 pil/24 hour)) was researched in males (52) in the age from 45-72 years old with stenocardia II-IV functional class and chronic heart failure after

coronary artery bypass grafting. Cardiomagnil: resistence − 21,7 %, tromboACC − 20,7%. Changes of metabolic activity of platelets were revealed in patients with aspirin resistance (absence of NAD-glutamatdegidrogenasa and increase of malatdegidrogenasa activity during therapy by cardiomagnil; zero activity NADF-isocytratdegidrogenasa − therapy by tromboACC).

Литература

1. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol. − 2003. − Vol. 41. − P. 961-965.

2.Bhatt D.L., Chew D.P., Hirsch A.T., et al Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery// Circulation. − 2001. − Vol. 103. – P. 363-368.

3.Chen W-H., Lee P.Y., Ng W., et al Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. − 2005. − Vol. 45. – P. 382A.

4. Wang T.H., Bhatt D.L.,Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity // Eur Heart J. − 2006. − Vol. 27 – P. 647-654.

5. Snoep J.D., Hovens M.M.C., Eikenboom J.C.J., et al. Prevalence of Persistent Platelet Reactivity Despite Use of Aspirin: A Systematic Review // Am Heart J. − 2007. − Vol. 154, №(2). − P. 221-231.

6. Cox D., Maree A.O., Dooley M., et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers // Stroke. − 2006. − Vol. 37,№(8). – P. 2153-2158.

7. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. − М., 2001. − 285с.

8. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. − М., 1998.

9.СавченкоА.А., Сунцова Л.Н. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом // Лаб дело. − № 11. − С. 23-25.

Таблица 1

Показатели тромбоцитарного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточночтью в динамике на фоне приема кардиомагнила (Me, C_{25}-C_{75}).

Параметры	Контроль, n=32 1	Показатели гемостаза в группах			
		До терапии		Через 12-14 дней терапии	
		АЧБ,(n=18) 2	АРБ,(n=5) 3	АЧБ,(n=18) 4	АРБ,(n=5) 5
Тромбоциты, 10^9/л	214,00 180,00-270,00	207,50 189,50-264,00	220,00 196,00-275,00	312,00 240,00-385,00	312,00 249,00-323,00
				P_1<0,001	P_1<0,05
Спонтанная агрегация, у.е.	1,30 1,13-1,43	1,40 1,20-1,60	1,30 1,30-1,60	1,23 1,10-1,40	1,30 1,11-1,40
АДФ-агрегация, %	41,0 40,5-62,5	54,0 41,5-67,5	35,0 35,0-36,0	19,5 16,0-26,0	69,0 55,0-74,0
			P_2<0,05	P_1<0,001	
Коллаген-агрегация, %	63,0 53,0-67,5	54,0 46,0-68,0	64,0 48,0-69,0	41,5 27,0-53,0	47,0 41,0-54,0
				P_1<0,001	P_1<0,01
Адреналин-агрегация, %	44,5 26,0-57,0	52,0 42,5-59,0	51,0 51,0-51,0	25,0 3,0-45,0	41,0 40,0-43,0
ФВ, %	100,0 81,0-116,0	152,0 118,0-161,0	162,5 121,0-197,0	165,5 132,0-169,0	218,0 182,0-267,5
		P_1<0,05	P_1<0,05	P_1<0,01	P_1<0,05 P_4<0,05

Примечание.P1 – достоверное различие с контрольными показателями,
P2 и P4 – достоверное различие между чувствительными и резистентными к аспирину больными,
P − по тексту статьи – достоверное различие до и после 12-14
дней терапии.

Таблица 2.

Показатели тромбоцитарного гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в динамике на фоне приема тромбо АССа (Me, C_{25}-C_{75}).

Параметры	Контроль, n=32 1	До терапии		Через 12-14 дней терапии	
		АЧБ,(n=23) 2	АРБ,(n=6) 3	АЧБ,(n=23) 4	АРБ,(n=6) 5
Тромбоциты, 10^9/л	214,00 180,00-270,00	210,50 190,00-235,00	196,00 187,00-198,00	297,00 270,00-363,00	302,50 220,00-334,00
				P_1<0,001	P_1<0,05
Спонтанная агрегация, у.е.	1,30 1,13-1,43	1,44 1,20-1,60	1,40 1,40-1,70	1,20 1,10-1,40	1,37 1,30-1,50
АДФ-агрегация, %	41,0 40,5-62,5	62,0 41,0-75,0	42,5 40,0-48,0	21,0 12,0-33,0	49,5 42,0-60,0
				P_1<0,001	P_4<0,001
Коллаген-агрегация, %	63,0 53,0-67,5	50,5 46,0-58,0	51,0 46,0-57,0	38,0 22,0-51,0	48,0 39,0-52,0
		P_1<0,05		P_1<0,001	P_1<0,01
Адреналин-агрегация, %	44,5 26,0-57,0	50,0 42,0-58,0	52,0 35,0-69,0	13,0 8,0-28,0	31,0 30,0-33,0
				P_1<0,01	
ФВ, %	100,0 81,0-116,0	106,0 75,0-123,0	154,0 119,0-189,0	172,0 150,0-181,0	203,0 122,0-268,0
				P_1<0,001	P_1<0,05

Примечание. То же, что для таблицы 1.

Таблица 3

Активность НАД-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у больных, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в динамике на фоне приема кардиомагнила (Ме, C_{25}-C_{75}).

Параметры	Контроль, `(n=32) 1	Показатели дегидрогена в группах			
		До терапии		Через 12-14 дней терапии	
		АЧБ,(n=10) 2	АРБ,(n=5) 3	АЧБ,(n=10) 4	АРБ,(n=5) 5
Г3ФДГ	59,47 25,99 – 115,36	28,76 13,91-39,02	11,27 0,00-22,074	8,68 1,55-20,60	10,85 2,36-19,81
			P_1<0,01	P_1<0,01	P_1<0,01
ЛДГ	1565,86 1064,82 – 2719,37	1933,08 1115,58-2666,99	1003,47 362,80-1229,46	519,39 481,89-1300,57	543,95 248,85-900,03
				P_1<0,01	P_1<0,01
МДГ	793,09 107,72 – 1822,56	555,00 0,00-1877,86	353,30 241,53-1040,21	1,13 0,13-3,11	96,34 0,00-282,34
					P_4<0,05
НАДГДГ	574,09 91,03 – 1195,13	426,06 224,90-748,19	248,81 2,75-263,44	809,58 508,47-988,41	0,00 0,00-4,60
					P_1<0,05 P_4<0,05
НАДИЦДГ	3,84 0,01 – 346,87	29,82 0,00-187,63	0,00 0,00-36,12	441,20 12,63-803,77	26,79 0,00-76,39
НАДН-ЛДГ	97,00 0,01 – 284,00	336,48 0,00-581,69	140,64 0,00-250,98	3,58 0,00-40,75	158,61 31,42-191,24
НАДН-МДГ	399,30 228,26 – 636,91	875,42 575,27-1944,08	493,97 377,16-636,25	149,83 0,00-322,89	552,19 227,28-554,65
		P_1<0,05			
НАДН-ГДГ	84,71 27,22 – 205,55	289,18 162,83-756,95	40,62 30,20-109,73	566,69 357,55-891,79	111,57 72,15-169,96
		P_1<0,01			

Примечание. То же, что для таблицы 1.

Таблица 4.

Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в динамике на фоне приема кардиомагнила (Me, C_{25}-C_{75}).

Показатели	Контроль, (n=32)	Показатели дегидрогена в группах			
		До терапии		Через 12-14 дней терапии	
	1	АЧБ,(n=10) 2	АРБ,(n=5) 3	АЧБ,(n=10) 4	АРБ,(n=5) 5
Г6ФДГ	28,58 20,49 – 67,60	28,79 22,69-33,87	20,29 1,28-24,65	9,62 6,53-19,18	6,07 0,07-25,24
			P_1<0,05	P_1<0,01	P_1<0,05
НАДФМДГ	4,86 2,35 – 4,74	7,96 0,61-11,97	0,01 0,00-4,45	2,07 0,00-9,40	1,70 0,00-3,84
НАДФГДГ	2,66 0,71 – 5,06	0,05 0,00-1,11	1,04 0,00-1,26	1,13 0,13-3,11	2,39 0,34-7,47
		P_1<0,05			
НАДФИЦДГ	54,89 29,67 – 140,81	68,55 2,39-290,55	32,59 13,00-34,81	25,62 8,67-79,99	4,54 1,87-22,21
					P_1<0,01
ГР	8,93 2,07 – 25,26	13,23 3,27-32,72	8,84 5,71-10,66	3,80 2,07-10,99	0,90 0,37-9,00
НАДФН-ГДГ	92,81 55,66 – 239,30	144,57 56,78-233,65	41,12 33,53-81,65	80,66 21,76-177,04	98,15 34,15-98,93

Примечание. То же, что для таблицы 1.

Таблица 5

Активность НАД-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в динамике на фоне приема тромбо АССа (Me, C_{25}-C_{75}).

Параметры	Контроль, (n=32)	Показатели дегидрогена в группах			
		До терапии		Через 12-14 дней терапии	
	1	АЧБ,(n=21) 2	АРБ,(n=5) 3	АЧБ,(n=20) 4	АРБ,(n=5) 5
ГЗФДГ	59,47 25,99 – 115,36	15,36 4,06-24,41	13,85 12,23-23,57	10,31 0,00-27,72	21,33 2,71-37,84
		P_1<0,01		P_1<0,001	
ЛДГ	1565,86 1064,82 – 2719,37	992,02 650,07-1489,39	947,15 946,35-1655,54	1041,51 527,32-2051,80	1170,55 267,83-2091,46
		P_1<0,05			
МДГ	793,09 107,72 – 1822,56	170,35 46,20-851,02	1119,24 771,67-1218,07	222,07 55,12-898,93	325,565 136,92-618,27
НАДГДГ	574,09 91,03 – 1195,13	110,72 11,55-496,00	294,05 146,09-827,15	129,94 9,23-356,63	0,00 0,00=-87,64
НАДИЦДГ	3,84 0,01 – 346,87	0,00 0,00-12,71	13,34 0,00-22,89	58,24 0,00-150,63	17,31 0,00-59,59
НАДН-ЛДГ	97,00 0,01 – 284,00	251,66 66,25-559,72	419,76 12,09-629,08	268,81 53,13-743,98	83,17 53,03-345,65
				P_1<0,05	
НАДН-МДГ	399,30 228,26 – 636,91	583,41 223,44-1002,88	684,91 90,73-980,72	613,42 248,41-1334,21	358,56 109,69-1293,82
НАДН-ГДГ	84,71 27,22 – 205,55	93,78 37,63-234,95	28,70 14,40-54,02	148,09 17,40-306,88	19,61 12,77-631,21

Примечание. То же, что для таблицы 1.

Таблица 6.

Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в тромбоцитах у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в динамике на фоне приема тромбо ССа (Me, C_{25}-C_{75}).

Показатели	Контроль, N=32 1	Показатели дегидрогена в группах			
		До терапии		Через 12-14 дней терапии	
		АЧБ,N=21 2	АРБ,N=5 3	АЧБ,N=20 4	АРБ,N=5 5
Г6ФДГ	28,58 20,49 – 67,60	10,69 7,87-22,96	11,91 9,44-34,09	24,74 6,41-33,21	11,29 0,01-25,56
		P_1<0,001		P_1<0,05	
НАДФМДГ	4,86 2,35 – 14,74	2,87 0,25-14,13	3,01 1,07-5,82	3,06 0,00-10,95	2,19 2,07-18,52
НАДФГДГ	2,66 0,71 – 5,06	0,27 0,00-1,55	1,38 0,91-3,39	0,00 0,00-2,17	0,00 0,00-0,00
		P_1<0,05		P_1<0,05	P_1<0,05
НАДФИЦДГ	54,89 29,67 – 140,81	36,925 4,18-78,83	46,16 38,88-92,12	58,60 2,42-123,99	0,00 0,00-18,42
					P_1<0,01 P_4<0,05
ГР	8,93 2,07 – 25,26	13,99 5,79-28,98	9,19 4,84-9,99	11,99 2,42-34,14	13,41 2,45-25,10
НАДФН-ГДГ	92,81 55,66 – 239,30	93,78 37,63-234,95	46,93 41,72-126,27	76,45 33,29-176,74	90,50 19,35-195,64

Примечание. То же, что для таблицы 1.