

20. Jing R., Long T.Y., Pan W., Li F., Xie Q.Y. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019. Vol. 23. P. 6283–6291. PubMed Abstract | Google Scholar
21. Schafer S., Viswanathan S., Widjaja A.A., Lim W.W., Moreno-Moral A., DeLaughter D.M., et al. IL-11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature.* 2017. Vol. 552. P. 110–115. doi: 10.1038/nature24676 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
22. Corden B., Lim W.W., Song W., Chen X., Ko N.S.J., Su L., et al. Therapeutic targeting of interleukin-11 signalling reduces pressure overload-induced cardiac fibrosis in mice. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020. Vol. 14. P. 222–228. doi: 10.1007/s12265-020-10054-z PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
23. Obana M., Maeda M., Takeda K., Hayama A., Mohri T., Yamashita T., et al. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 684–691. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.893677 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
24. Abe H., Takeda N., Isagawa T., Semba H., Nishimura S., Suimye Morioka, et al. Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nature Communications.* 2019. Vol. 10. P. 2824. doi: 10.1038/s41467-019-10859-w PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
25. Zou Y., Takano H., Mizukami M., Akazawa H., Qin J., Toko H., et al. Leukemia inhibitory factor enhances survival of cardiomyocytes and induces regeneration of myocardium after myocardial infarction. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 748–753. doi: 10.1161/01.CIR.0000081773.76337.44 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
26. Zgheib C., Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. Chronic treatment of mice with leukemia inhibitory factor does not cause adverse cardiac remodeling but improves heart function. *European Cytokine Network.* 2012. Vol. 23. P. 191–197. doi: 10.1684/ecn.2012.0319 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
27. López B., González A., Querejeta R., Larman M., Rábago G., Díez J. Association of cardiotrophin-1 with myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* (014. Vol. 63. P. 483–489. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02654 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
28. Martínez-Martínez E., Brugnolaro C., Ibarrola J., Ravassa S., Buonafina M., López B., et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) Axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979).* (2019) 73:602–11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874
29. PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

УДК:616.12-009.72-06:616.379-008.64:615.214.24

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

АЛЯВИ А.Л., ИМАНКУЛОВА Д.А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

TURG'UN STENOKARDIYA HAMDA 2-TIP QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA TROMBOTSITLAR AGREGATSIYASI VA ASPIRINGA CHIDAMLILIK

Alyavi A.L., Imankulova D.A.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston

Maqsad. Turg'un stenokardiya va 2-tip qandli diabet (QD2) bilan og'rigan bemorlarda trombotsitlar agregatsiyasi darajasini va aspirin rezistentligi chastotasini baholash hamda ularning klinik-metabolik ko'rsatkichlar bilan o'zaro bog'liqligini aniqlash.

Usullar. Prospektiv klinik tadqiqot doirasida II–III funksional sinfdagi turg'un stenokardiya bilan og'rigan 150 nafar bemor o'rganildi, ulardan 75 nafari QD2 bilan, 75 nafari diabeti bo'lmagan bemorlar

edi. Nazorat guruhiga 20 nafar sog'lom shaxslar kiritildi. Barcha ishtirokchilarda klinik va laborator tekshiruvlar, biokimyoviy tahlillar, uglevod almashinuvi holati hamda trombositlar gemostazning funksional ko'rsatkichlari baholandi. Trombositlar agregatsiyasi adenosindifosfat (ADF), kollagen va araxidon kislotasi induktorlari yordamida, aspirin bilan davolanishdan oldin hamda 10 kunlik davolanishdan so'ng o'Ichandi. Aspirin rezistentligi agregatsion faollikning yetarli kamaymasligi asosida tashxis qilindi.

Natijalar. QD2 bilan og'rigan bemorlarda barcha induktorlar bo'yicha trombositlar agregatsiyasi diabeti bo'lmagan bemorlarga nisbatan ancha yuqori ($p<0,05$) bo'ldi. Aspirin rezistentligi chastotasi QD2 guruhida 24 %ni, diabeti bo'lmagan bemorlarda esa 11 %ni tashkil etdi. Trombositlar agregatsiyasi bilan och qondagi glyukoza, glikirlangan gemoglobin (HbA1c) va C-reaktiv oqsil (CRB) darajalari o'rtasida ijobiy korrelyatsiya aniqlangan ($r=0,38-0,52$; $p<0,05$).

Xulosa: 2-tip qandli diabet bilan kechuvchi turg'un stenokardiyada trombositlar gemostazning chuqur buzilishlari va aspirin rezistentligining yuqori chastotasi qayd etildi. Bu holat uglevod almashinuvi buzilishi va yallig'lanish faolligi bilan bog'liq. Olingan natijalar QD2 bilan og'rigan bemorlarda antitrombositlar davoni individuallashtirish hamda aspirin samaradorligini muntazam nazorat qilish zarurligini ko'rsatadi, bu esa trombotik asoratlar xavfini kamaytirishga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: turg'un stenokardiya, 2-tip qandli diabet, trombositlar agregatsiyasi, aspirin rezistentligi, antitrombositlar terapiya, gemostaz, yurak-qon tomir xavfi.

Minnatdorchilik. Mualliflar tadqiqotni o'tkazish uchun sharoit yaratganliklari uchun Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy rehabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi rahbariyatiga, shuningdek, kardiologiya laboratoriyasi xodimlariga minnatdorchilik bildiradilar. Ushbu tadqiqot FZ-2020103184 raqamli ilmiy loyiha – «2-tur qandli diabet bilan bog'liq yurak ishemik kasalligi bilan og'rigan va miokard revaskulyarizatsiyasi o'tkazgan bemorlarda yurak-qon tomir hamda buyrak asoratlari tashxislash, davolash va prognoz qilishning zamonaviy innovatsion texnologiyalarini ishlab chiqish» doirasida amalga oshirildi. Shuningdek, mualliflar tadqiqotda qatnashgan barcha bemorlarga ham o'z minnatdorchiligini bildiradilar.

Manfaatlar to'qnashuvi. aniqlanmagan.

SUMMARY

PLATELET AGGREGATION AND ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Alyavi A.L., Imankulova D.A.

SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Objective. To evaluate platelet aggregation levels and the frequency of aspirin resistance in patients with stable angina in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to determine their association with clinical and metabolic parameters.

Methods. A prospective clinical study included 150 patients with stable angina of functional class II–III, of whom 75 had concomitant T2DM and 75 had no diabetes. A control group consisted of 20 healthy individuals. All participants underwent clinical and laboratory assessment, biochemical profiling, evaluation of glucose metabolism, and analysis of platelet hemostasis parameters. Platelet aggregation was measured using adenosine diphosphate (ADP), collagen, and arachidonic acid as inducers, prior to aspirin therapy initiation and after 10 days of treatment. Aspirin resistance was diagnosed based on insufficient reduction in platelet aggregation activity.

Results. Patients with T2DM demonstrated significantly higher platelet aggregation across all inducers compared to non-diabetic patients ($p<0,05$). The frequency of aspirin resistance in the T2DM group was 24 %, versus 11 % in patients without diabetes. A significant positive correlation was found between platelet aggregation and fasting glucose, HbA1c, and C-reactive protein levels ($r=0,38-0,52$; $p<0,05$).

Conclusion. Patients with stable angina and T2DM exhibited more pronounced abnormalities in platelet hemostasis and a significantly higher rate of aspirin resistance associated with poor glycemic control and inflammatory activity. These findings emphasize the need for individualized antiplatelet therapy strategies and routine monitoring of aspirin efficacy in patients with T2DM to reduce thrombotic risk.

Keywords: stable angina; type 2 diabetes mellitus; platelet aggregation; aspirin resistance; antiplatelet therapy; hemostasis; cardiovascular risk.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the administration of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation for providing facilities for the research, as well as to the staff of the clinical hemostasis laboratory for assistance with laboratory analyses. This study was conducted within the framework of the research project FZ-2020103184 «Development of modern innovative technologies for diagnosis, treatment, and prediction

of cardiovascular and renal complications in patients with ischemic heart disease associated with type 2 diabetes mellitus after myocardial revascularization.» The authors also thank all patients who participated in the study.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

РЕЗЮМЕ

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АГРЕГАЦИЯ И АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Аляви А.Л., Иманкулова Д.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Оценить уровень тромбоцитарной агрегации и частоту аспиринорезистентности у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и определить их взаимосвязь с клинико-метаболическими параметрами.

Методы. Проведено проспективное клиническое исследование, включившее 150 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса, из них 75 с сопутствующим СД2 и 75 без диабета; контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Всем пациентам выполнены клинико-лабораторные исследования, биохимический профиль, оценка углеводного обмена и функциональных показателей тромбоцитарного звена гемостаза. Тромбоцитарную агрегацию определяли с использованием индукторов (АДФ, коллаген, арахидоновая кислота) до начала терапии аспирином и спустя 10 дней лечения. Аспиринорезистентность диагностировали по недостаточному снижению агрегационной активности.

Результаты. У пациентов с СД2 отмечены достоверно более высокие показатели тромбоцитарной агрегации по всем индукторам ($p < 0,05$), чем у пациентов без диабета. Частота аспиринорезистентности в группе СД2 составила 24 %, тогда как среди больных без диабета – 11 %. Обнаружена значимая положительная корреляция агрегационной активности тромбоцитов с уровнем гликемии натощак, HbA1c и С-реактивного белка ($r = 0,38–0,52$; $p < 0,05$).

Заключение. У пациентов со стабильной стенокардией, осложнённой СД2, выявлены более выраженные нарушения тромбоцитарного гемостаза и высокая частота аспиринорезистентности, ассоциированная с декомпенсацией углеводного обмена и воспалительной активностью. Полученные данные подтверждают необходимость индивидуализированного подхода к антитромбоцитарной терапии и регулярного контроля эффективности аспирина у пациентов с СД2 для снижения риска тромботических осложнений.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, сахарный диабет 2 типа, тромбоцитарная агрегация, аспиринорезистентность, антитромбоцитарная терапия, гемостаз, сердечно-сосудистый риск.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководству Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации за предоставленные условия для проведения исследования, а также сотрудникам лаборатории клинической гемостазиологии за помощь в выполнении лабораторной части работы. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательского проекта FZ-2020103184 «Разработка современных инновационных технологий диагностики, лечения и прогнозирования кардиоваскулярных и почечных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, перенесших реваскуляризацию миокарда». Также авторы благодарят пациентов, принявших участие в исследовании.

Конфликт интересов: не заявлен.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) остаётся одной из ключевых причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По современным оценкам IDF, в 2024–2025 гг. с диабетом живут ≈589–590 млн взрослых, причём доля будет расти к 2050 году; при этом значительная часть пациентов остаётся недодиагностированной, что усиливает бремя атеротромбоза [1]. Актуализируя проблему хронических коронарных синдромов (ХКС), рекомендации ESC 2024 подчеркивают центральную роль антитромбоцитарной терапии (низкие дозы аспирина) в долгосрочном ведении пациентов после ИМ или реваскуляризации и необходимость стратификации риска [2].

Диабетический метаболический фон формирует «гиперактивный фенотип» тромбоцитов, обусловленный гликацией рецепторов, дисбалансом эйкозаноидов, оксидативным стрессом и низко-

степенным воспалением; это повышает реактивность на агонистов и снижает чувствительность к стандартным антиагрегантам [3, 4]. В совокупности такие механизмы способствуют устойчивости тромбоцитов к ингибированию циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и поддержанию тромбоксан-опосредованных путей агрегации, особенно у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена [3,4].

Аспиринорезистентность (АР) трактуется как недостаточное подавление тромбоксан-зависимой агрегации; в клинических исследованиях для фенотипирования применяют световую агрегометрию и приборные платформы (например, VerifyNow). Часто используется порог >550 ARU для верификации АР; аналогично для оценки ответа на клопидогрел применяют PRU-порог >208 [5, 6]. Современные модели показывают, что у пациентов с СД2 АР выявляется существенно чаще, а рискассоциированные факторы включают более высокий HbA1c, дислипидемию и признаки инсулинорезистентности [7].

Клиническая значимость повышенной тромбоцитарной реактивности (включая «on-treatment» фенотип) проявляется ростом ишемических событий и рестеноза; потому в группе ИБС+СД2 целесообразны мониторинг ответа на аспирин и персонализация антитромбоцитарной терапии в рамках современных руководств [2, 8]. На этом фоне целью настоящего исследования является сравнение уровней тромбоцитарной агрегации и частоты АР у больных стабильной стенокардией с/без СД2, а также анализ их связи с клинико-метаболическими показателями для выделения предикторов недостаточного ответа на терапию.

Методы. Проведено проспективное контролируемое исследование, выполненное в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобренное локальным этическим комитетом; все участники подписали информированное согласие. В исследование были включены 150 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II – III функционального класса, госпитализированных для обследования и коррекции терапии. Из них 75 пациентов имели документированную ишемическую болезнь сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, а 75 пациентов – стабильную стенокардию без сахарного диабета. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу.

Критериями включения являлись: возраст от 40 до 75 лет, наличие стабильной стенокардии напряжения II–III ФК, подтвержденная ишемическая болезнь сердца (анамнез инфаркта миокарда, результаты ЭКГ, ЭхоКГ или нагрузочных тестов), подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа не менее одного года (для основной группы), отказ или отсутствие регулярного приема антиагрегантов в течение последних 14 дней. Критериями исключения служили острый коронарный синдром или инсульт давностью менее 6 месяцев, необходимость приема антикоагулянтов, активные воспалительные, онкологические или аутоиммунные заболевания, выраженная почечная или печеночная дисфункция, анемия, тромбоцитопения, а также прием НПВС или антиагрегантов менее чем за 14 дней до включения.

Всем пациентам проводились клинико-anamnestическое обследование, антропометрические измерения, электрокардиография и эхокардиография, а также лабораторное исследование, включавшее биохимический профиль, липидный спектр, показатели углеводного обмена (включая HbA1c), коагулограмму. Оценка функции тромбоцитов проводилась методом оптической агрегометрии (Born) с использованием индукторов агрегации: аденозиндифосфата (5 мкмоль/л), коллагена (2 мкг/мл) и арахидоновой кислоты (0,5 мМ). Исследование агрегации выполняли до начала терапии и повторяли на 10-й день приема ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут. Аспиринорезистентность определяли по отсутствию снижения агрегации более чем на 20 % от исходного уровня и/или сохранению агрегации АДФ ≥ 50 % и арахидоновой кислоты >20 %. Статистический анализ проводили в программах SPSS 26.0 и GraphPad Prism 10. Проверку нормальности выполняли тестом Шапиро–Уилка; количественные данные представляли как $M \pm SD$ или Me (IQR), сравнение групп осуществляли с использованием t-теста или критерия Манна–Уитни, категориальные переменные анализировали χ^2 -тестом, корреляции оценивали методом Спирмена, а многофакторный анализ проводили с применением логистической регрессии. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-демографические характеристики. В исследование включено 150 пациентов со стабильной стенокардией: 75 пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (группа ИБС+СД2) и 75 – без диабета (группа ИБС). Контрольную группу составили 20 условно здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). В таблице 1 приведено исходные характеристики пациентов.

Таблица 1

Исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов

Показатель	Группа ИБС + СД2 (n=75)	Группа ИБС без СД2 (n=75)	Контрольная группа (n=20)	p (между ИБС+СД2 и ИБС)
Возраст, лет (M±SD)	60,8±8,7	59,6±9,1	58,9±7,8	0,41
Мужчины, n (%)	47 (62,7 %)	45 (60,0 %)	11 (55,0 %)	0,72
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9±3,8	28,1±3,4	25,4±2,9	<0,001
Окружность талии, см	102,6±7,5	96,2±6,9	84,5±5,3	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	138±14	134±13	122±11	0,04
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82±10	80±9	76±8	0,21
Длительность ИБС, лет	7,2±3,4	6,8±3,6	–	0,58
HbA1c, %	7,8±1,1	5,4±0,4	5,2±0,3	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	8,1±1,9	5,3±0,6	5,1±0,4	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±0,9	5,2±0,8	4,9±0,6	0,07
ЛПНП-Холестерин, ммоль/л	3,3±0,7	3,1±0,6	2,8±0,5	0,09
Triglycerides, ммоль/л	2,0±0,6	1,6±0,4	1,2±0,3	<0,001
вч-CRP, мг/л	4,1±1,7	2,9±1,2	1,2±0,5	<0,001
Агрегация тромбоцитов (АДФ-индуц.), %	72,4±8,9	65,7±8,1	51,3±6,4	<0,001
Агрегация (арахидоновая к-та), %	28,5±6,1	19,7±5,3	10,4±3,8	<0,001
Частота аспиринорезистентности, %	24 %	11 %	–	0,03

Примечания: Данные представлены как M±SD или %; p<0,05 – статистически значимое различие.

Пациенты с ИБС и СД2 характеризовались более выраженным метаболическим профилем риска: индекс массы тела и окружность талии были статистически значимо выше в сравнении с пациентами без диабета (ИМТ: 30,9±3,8 vs 28,1±3,4 кг/м²; p<0,001; ОТ: 102,6±7,5 vs 96,2±6,9 см; p<0,001). Значимо более высокие значения гликемии натощак и HbA1c подтверждали наличие умеренной декомпенсации углеводного обмена у больных СД2 (p<0,001). Также у пациентов с СД2 выявлены более высокие уровни триглицеридов и hs-CRP по сравнению с группой без диабета (p<0,001), что указывает на активацию воспалительного каскада и атерогенный дислипидемический профиль.

Показатели тромбоцитарной агрегации. В группе ИБС+СД2 уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов был значимо выше, чем у пациентов с ИБС без диабета (72,4±8,9 % vs 65,7±8,1 %; p<0,001). Аналогичная тенденция отмечена в отношении агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой (28,5±6,1 % vs 19,7±5,3 %; p<0,001), что свидетельствует о выраженном тромбоцитарном гиперреактивном фенотипе у пациентов с СД2 (рис. 1, 2).

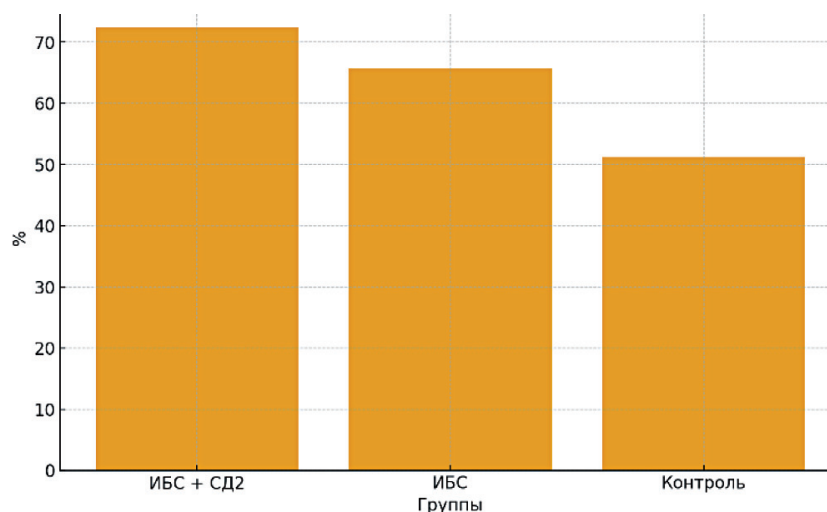


Рис. 1. АДФ-Индукцированная Агрегация Тромбоцитов (%)

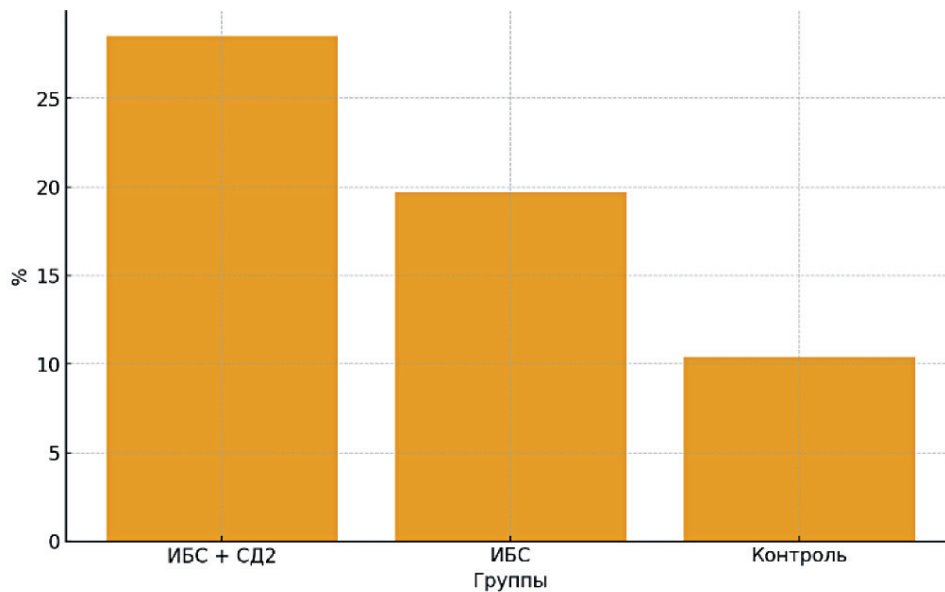


Рис. 2. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

В контрольной группе значения агрегации были существенно ниже, чем в обеих исследуемых группах ($p < 0,001$), что подтверждает патологическую активацию первичного гемостаза при ИБС, особенно при наличии сопутствующего диабета.

Частота аспиринорезистентности. Частота аспиринорезистентности оказалась значимо выше в группе пациентов с ИБС и СД2 по сравнению с пациентами без диабета – 24 % vs 11 % соответственно ($p = 0,03$) (рис. 3).

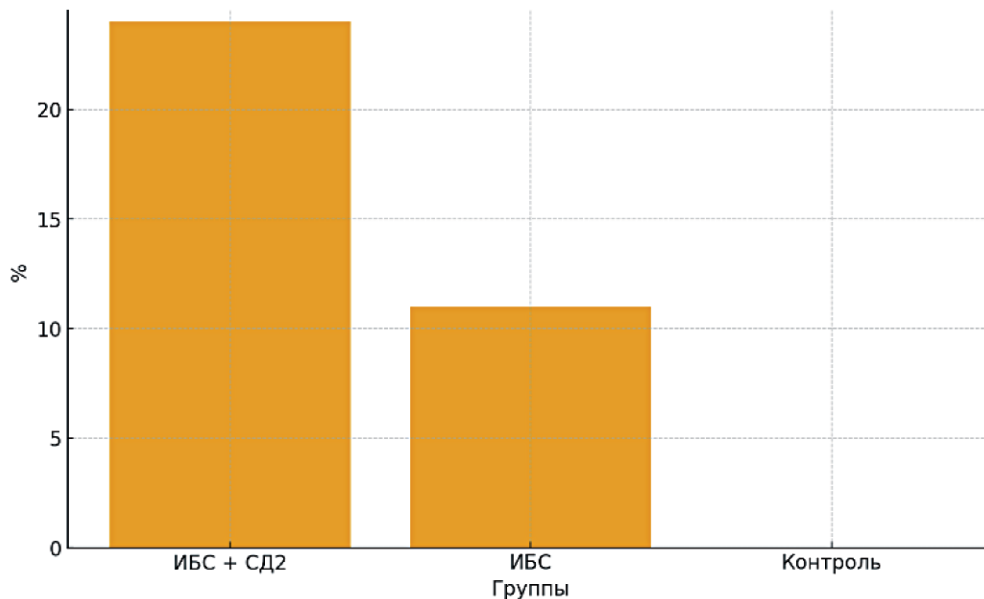


Рис. 3. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

Корреляционные связи. Отмечена достоверная положительная корреляция между уровнем HbA1c и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов ($r = 0,42$; $p < 0,001$), а также между уровнем hs-CRP и показателями агрегации ($r = 0,38$; $p < 0,01$). Это указывает на вклад гликемической variability и хронического воспаления в формирование аспиринорезистентности. Дополни-

но выявлена слабая, но статистически значимая связь между уровнем триглицеридов и степенью агрегации ($r=0,27$; $p<0,05$) (рис. 4, 5).

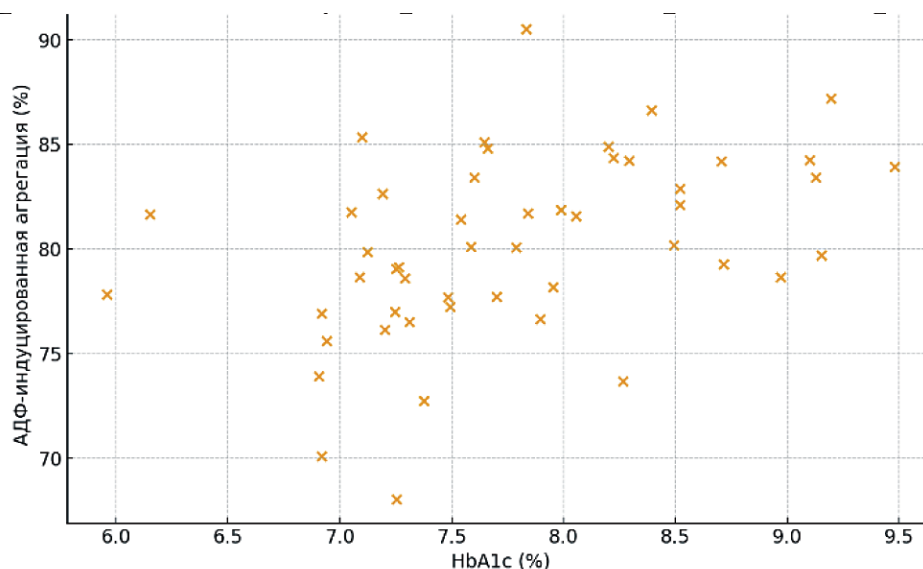


Рис. 4. Арахидонат-индуцированная агрегация тромбоцитов (%)

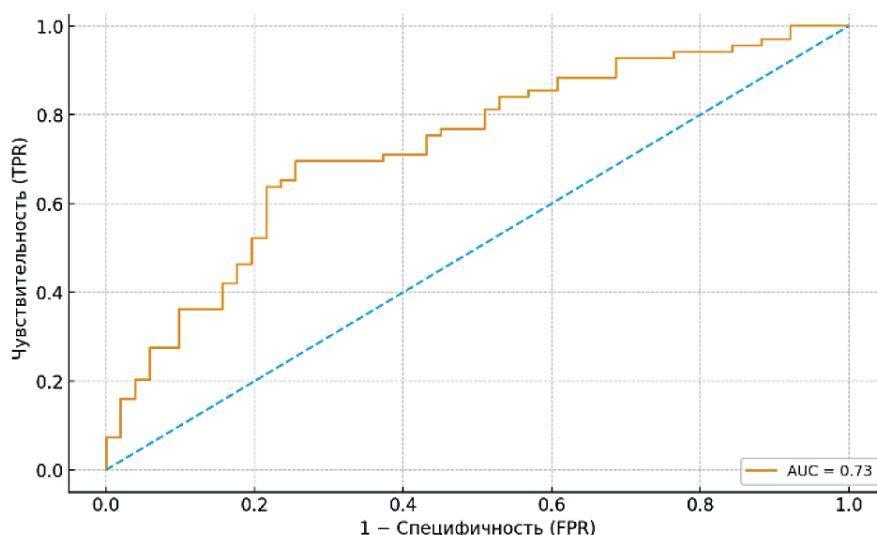


Рис. 5. ROC-Кривая: Предсказание Аспиринорезистентности По Уровню HbA1c

HbA1c может служить независимым маркером оценки ответа на аспирин у пациентов со стабильной стенокардией и СД2. Пациенты с HbA1c $>7.2-7.4$ % требуют особого контроля тромбоцитарной функции и возможной интенсификации антитромбоцитарной терапии.

Для оценки независимых клиничко-биохимических предикторов аспиринорезистентности была выполнена многовариантная логистическая регрессия, включавшая показатели HbA1c, hs-CRP, уровень триглицеридов и индекс массы тела (ИМТ). На Forest-plot представлена величина отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % CI) для каждой переменной. Основным независимым предиктором аспиринорезистентности оказался уровень HbA1c ($OR \approx 1,76$; 95 % CI: 1,05–2,95), что подтверждает существенную роль декомпенсации углеводного обмена в формировании гиперреактивности тромбоцитов и снижении эффективности ацетилсалициловой кислоты. Вторым значимым фактором выступил уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ($OR \approx 1,55$; 95 % CI: 1,09–2,20), что подчёркивает вклад хронического системного воспаления в механизмы аспиринорезистентности и подтверждает патогенетическую связь воспаления и тромбоцитарной активации. ИМТ показал тенденцию к ассоциации с аспиринорезистентностью ($OR \approx 1,13$; 95 % CI: 1,00–1,27), находясь на границе статистической значимости, что может отражать

влияние висцерального ожирения и метаболических нарушений на тромбоцитарную функцию. Уровень триглицеридов не продемонстрировал статистически значимого влияния на риск аспирино-резистентности ($OR \approx 1,02$; 95 % CI: 0,44–2,33), что может быть связано с ограниченным размером выборки и вариабельностью липидного профиля. Таким образом, анализ показал, что наиболее значимыми независимыми предикторами аспиринорезистентности являются гипергликемия (HbA1c) и воспалительная активность (hs-CRP). Эти результаты подчёркивают необходимость строгого контроля гликемии и воспалительных маркеров у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа, а также свидетельствуют о целесообразности персонализированного подхода к антитромбоцитарной терапии в данной категории больных (рис. 6).

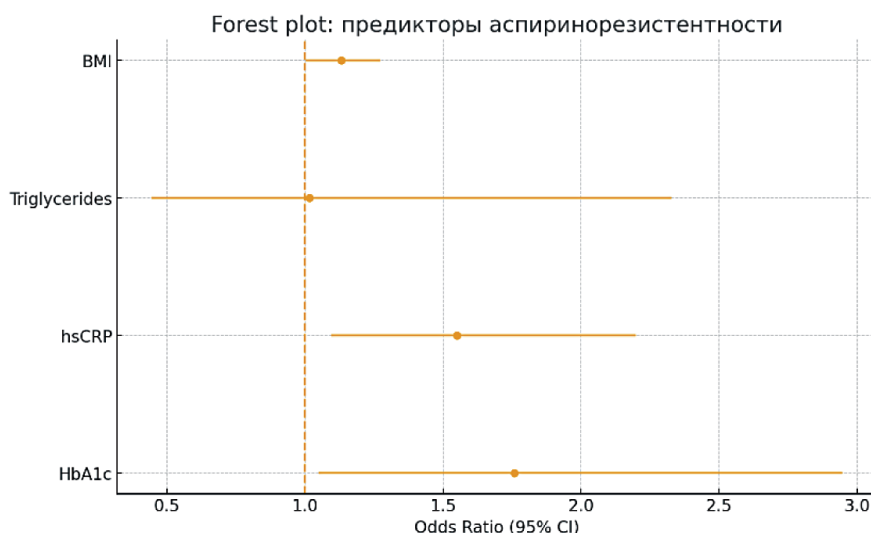


Рис. 6. Предикторы аспиринорезистентности

Обсуждение. В настоящем исследовании показано, что у больных стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) отмечаются более высокие уровни тромбоцитарной агрегации (АДФ- и арахидонат-индуцированной) и почти двукратно большая частота аспиринорезистентности (АР) по сравнению с пациентами без диабета. Наблюдались значимые положительные связи агрегационной активности с HbA1c и hs-CRP, что подчёркивает роль гликемической декомпенсации и хронического воспаления в формировании «гиперактивного» тромбоцитарного фенотипа и недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту (АСК). Полученные выводы согласуются с современными представлениями о патофизиологии тромбоцитов при диабете и позиционируют HbA1c и hs-CRP как клинически применимые предикторы АР [1–3].

Согласно рекомендациям ESC 2024 по ведению хронических коронарных синдромов (ХКС), низкие дозы аспирина (75–100 мг/сут) остаются базовой составляющей антитромботической терапии и входят в стандартную двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) после ЧКВ у пациентов без показаний к пероральным антикоагулянтам [4, 5]. Однако межиндивидуальная вариабельность ответа на АСК клинически значима: пациенты с сохраняющейся высокой реактивностью тромбоцитов имеют более высокий риск ишемических событий, что подтверждает целесообразность стратификации риска и, у отдельных категорий больных, оценки тромбоцитарной функции [4, 6]. Наши данные расширяют этот тезис применительно к подгруппе ИБС + СД2: именно у этих пациентов доля АР выше, а связь с метаболическим и воспалительным статусом выраженнее. Это согласуется с наблюдениями, что гипергликемия, гликация мембранных белков тромбоцитов, дисбаланс эйкозаноидов, оксидативный стресс и низкостепенное воспаление усиливают тромбоксан-опосредованную активацию и снижают чувствительность ЦОГ-1 к АСК [1–3].

В методологическом плане для фенотипирования АР широко применяется платформенный тест VerifyNow Aspirin (ARU), у которого терапевтический эффект АСК трактуется как $ARU \leq 549$ –550, а значения ≥ 550 типично рассматриваются как биохимическая резистентность [7–10]. В литературе подчёркивается хорошая воспроизводимость теста, но отмечаются расхождения с «золотым стандартом» оптической агрегометрии (LTA) и дискуссия относительно оптимального порога: ряд авторов считает, что cut-off 550 ARU может быть «высоким» и недооценивать долю АР [8, 9]. В нашем исследовании использовались валидированные критерии в связке с клинико-биохимическими показателями, что повыша-

ет клиническую интерпретируемость результата. Для контекстуализации ответа на ингибиторы P2Y12 уместно напомнить, что высокореактивное состояние «on-treatment» по VerifyNow P2Y12 обычно определяют при PRU >208, причём на значения может влиять гематокрит [11]; хотя в данной работе фокус сделан именно на АСК, эти аспекты важны при планировании комбинированной терапии.

Найденная нами ассоциация HbA1c с агрегацией и риском АР легко объяснима патофизиологически. Хроническая гипергликемия способствует гликации рецепторов (включая GPIIb/IIIa), нарушает Ca^{2+} – сигналинг и усиливает синтез тромбоксана A_2 ; на клиническом уровне это проявляется повышенной реактивностью тромбоцитов и снижением эффекта АСК [1–3]. Исторически связь между плохим контролем гликемии и резистентностью к аспирину описывалась и ранее (включая ассоциации с ожирением) [11], но в современных обзорах и экспериментальных работах продемонстрированы молекулярные детерминанты, уточняющие причинно-следственные цепочки (митохондриальная дисфункция, ROS, NLRP3-воспаление, эйкозаноидный дисбаланс) [1, 2]. Сходным образом, hs-CRP отражает степень системного воспаления, которое усиливает экспрессию тканевого фактора, активирует тромбоциты и эндотелий, и, как следствие, поддерживает фенотип высокой реактивности; поэтому выявленная нами независимая ассоциация hs-CRP с АР согласуется с современными данными [1, 2].

С практической точки зрения результаты исследования подсказывают три направления персонализации лечения. Во-первых, интенсификация контроля гликемии (целевая коррекция HbA1c по стандартам диабетологической помощи) потенциально способна снизить тромбоцитарную реактивность и риск АР; это логично интегрируется с рекомендациями по комплексному риск-ориентированному ведению ХКС [4, 5]. Во-вторых, учёт воспалительной нагрузки через hs-CRP помогает выявлять пациентов «высокого ишемического риска», у которых оправдан частый мониторинг биохимического ответа на АСК и обсуждение альтернативных/дополнительных стратегий (напр., оптимизация дозы АСК в допустимых рамках журналов/гайдлайнов, усиление ДАТ, переход на более мощные P2Y12-ингибиторы у соответствующих пациентов) [4–6]. В-третьих, у подгруппы ИБС+СД2 целесообразно точечное применение тестов функции тромбоцитов (например, VerifyNow) в ситуациях клинической неопределённости, учитывая их воспроизводимость и доказанный прогностический градиент при ARU-стратификации [8, 10].

Следует подчеркнуть методологические ограничения, присущие как нашей работе, так и большинству исследований в этой области. Во-первых, отсутствует «универсальный» референс-порог АР для всех платформ: верификация через LTA и калибровка cut-off продолжают обсуждаться, а различия между тестами отчасти объясняют несогласованность доли АР в разных выборках [8–10, 11]. Во-вторых, в поперечных срезах сложно отличить истинную фармакодинамическую АР от псевдорезистентности (несоблюдение режима, взаимодействия с НПВС, вариации биодоступности), что требует стандартизации подготовки пациентов и повторного тестирования [7, 10]. В-третьих, отдельные биомаркеры (например, триглицериды) могут демонстрировать гетерогенные связи с АР; для уточнения роли липидных подфракций (включая остаточные частицы и Lp(a)) нужны исследования с углублённым фенотипированием и поправкой на лекарственные взаимодействия.

Перспективные направления включают: (1) разработку интегральных клинико-лабораторных шкал риска АР, объединяющих HbA1c, hs-CRP, показатели агрегации/ARU и клинические признаки; (2) изучение долгосрочных исходов при тактике, основанной на мониторинге функции тромбоцитов (эскалация/деэскалация терапии); (3) оценку метаболических вмешательств (интенсификация контроля гликемии, ингибиторы SGLT2/GLP-1) как средств снижения тромбоцитарной реактивности; (4) изучение влияния гематокрита и сопутствующих факторов на результаты тестов (учитывая их влияние на PRU/ARU) [6, 11]. Встроенность этих подходов в рамки рекомендаций ESC 2024/обновлённых обзоров по ХКС поддерживает клиническую реализуемость предложений [4, 5, 6].

Таким образом, наше исследование демонстрирует, что у больных ИБС+СД2 именно гликемическая декомпенсация (HbA1c) и воспалительная активность (hs-CRP) являются ключевыми драйверами АР и усиленной тромбоцитарной агрегации. Сочетание риск-стратификации, оптимизации метаболического контроля и адресного мониторинга ответа на АСК соответствует современным подходам к персонализации антиагрегантной терапии у пациентов с ХКС и диабетом и потенциально способно снизить частоту неблагоприятных событий [4–6].

Заключение. В нашем исследовании у пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2 типа выявлен значительно более выраженный тромбоцитарный гиперреактивный профиль и повышенная частота аспиринорезистентности по сравнению с пациентами без диабета. Независимыми предикторами аспиринорезистентности стали повышенный HbA1c и hs-CRP, что подчёркивает ключевую роль гликемической декомпенсации и системного воспаления. Эти факты обосновывают