

16+

ISSN 2078-1008 (print)
ISSN 2687-1483 (online)

ТРОМБОЗ ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

№ 1
2025



www.hemostas.ru



ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал • Основан в 2001 г.
ISSN 2078-1008 (print) • ISSN 2687-1483 (online)

№ 1

Март 2025 г.

Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самсонова Наталья Николаевна, проф., д.м.н., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
Тел.: +7 (495) 414-76-91 E-mail: nsamsonova28@mail.ru

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Антонова Н.М., проф., д.б.н., руководитель направления «Биомеханика»,
Институт механики Болгарской Академии Наук, София, Болгария

Буланов А.Ю., проф., д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор
кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной
терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный
сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ
«НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», главный
внештатный специалист-трансфузиолог ДЗМ, Москва, Россия

Вавилова Т.В., проф., д.м.н., зав. кафедрой клинической лабораторной
диагностики и генетики ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Васильев С.А., проф., д.м.н., зав. научно-клинической
лабораторией коагулологии ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр гематологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Вереина Н.К., проф., д.м.н., кафедра факультетской
терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Челябинск, Россия

Воробьева Н.А., проф., д.м.н., директор Северного филиала
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Архангельск, Россия

Давыдкин И.Л., проф., д.м.н., эксперт РАН по профилю
«Гематология», проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Директор НИИ гематологии, трансфузиологии и
интенсивной терапии, Самара, Россия

Жибурт Е.Б., проф., д.м.н., зав. кафедрой трансфузиологии,
ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр
им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Константинова Е.Э., к.б.н., ведущий научный сотрудник ГНУ
«Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова» Национальной
академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Кудлай Д.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры
фармакологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
университет); ведущий научный сотрудник лаборатории
персонализированной медицины и молекулярной иммунологии
№ 71 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Момот А.П., проф., д.м.н., директор Алтайского филиала
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр гематологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Барнаул, Россия

Муравьев А.В., проф., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических
основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Ярославль, Россия

Папаян Л.П., проф., д.м.н., руководитель лаборатории свертывания
крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-
биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Ю.С., академик РАН, проф., д.м.н., заслуженный врач РФ,
зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ
ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Президент Ассоциации
анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия

Румянцев А.Г., академик РАН, проф., д.м.н., генеральный директор ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Румянцев С.А., член-корр. РАН, проф., д.м.н., заведующий
кафедрой гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ
ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; директор Высшей школы молекулярной
и экспериментальной медицины, Москва, Россия

Сучков И.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры
сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии
и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Танащян М.М., член-корр. РАН, проф., д.м.н., зам. директора по научной
работе ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Журнал включен в международную базу СКОПУС и в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал индексируется в РИНЦ.

Журнал «ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 24 августа 2001 года ПИ № 779636.

Учредитель: ООО «Гемостаз и Реология»

Издатель: ООО «Гемостаз и Реология»

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Авторы, присылающие материалы для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация на сайте www.thrj.ru

Плата за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены.

© ООО «Гемостаз и Реология»

Подписной индекс по каталогу «Пресса России»

83835 — для индивидуальных подписчиков

83837 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Почта России»

ПП665 — для индивидуальных подписчиков

ПП673 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Урал-Пресс»

18362 — для индивидуальных подписчиков

18363 — для предприятий и организаций

Тираж 1500 экз. Цена свободная.

Адрес редакции:

Москва 125009 а/я 146

Телефон: +7 (903) 144-46-34

Факс: +7 (495) 699-33-73

E-mail: hemostas@aha.ru, roitman@hemostas.ru

Web: www.thrj.ru, www.hemostas.ru

Заведующий редакцией Р.В. Бойков

Редактор М.Ю. Андрианова

Редактор английского языка А.В. Бартова

Дизайн и верстка К.А. Свищёв

Отпечатано в ООО «Авансдес солюнз».

119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д.19, стр.1.

www.aov.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

РАЗНОЕ

Момот А.П., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П.
Развитие научной школы З.С. Баркагана4

Творческая биография
Зиновия Соломоновича Баркагана 11

ОБЗОРЫ

Момот А.П., Мамаев А.Н., Неймарк М.И.,
Шахматов И.И., Федоров Д.В., Строзенко Л.А.
Ключевые аспекты патогенеза,
диагностики и лечения ДВС-синдрома 18

Шахматов И.И., Момот А.П., Алексеева О.В., Блашко А.А.,
Бондарчук Ю.А., Вдовин В.М., Лисина С.В., Лычёва Н.А.
Система гемостаза как универсальный механизм
формирования ответной реакции организма на различные
виды стрессорных воздействий 34

Кошеед И.В., Мамаев А.Н., Момот А.П., Шахматов И.И.
Тромбастения Гланцмана 44

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Похабов Д.С., Шестаков Е.А., Мадзаев С.Р.,
Романенкова А.С., Шалыгин Л.Д., Жибурт Е.Б.
Валидация удалённой поставки
патогенредуцированных тромбоцитов 53

Жилинская И.Н., Марченко В.А., Харченко Е.П.
Сравнительная характеристика фрагментов в белках
вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2), мимикрирующих
клеточные белки гемостаза человека 57

Просекин Г.А., Ким В.Н.
Обезвоживание как причина эндотелий-, поток-
и симпатозависимого спазма микроциркуляции,
обуславливающего развитие синдрома перенапряжения
у юных хоккеистов олимпийского резерва 73

Павлов В.Е.
Снижение кровоточивости при эндоскопических
риносинусхирургических вмешательствах с помощью
компонентов общей анестезии 82

Муравьев А.В., Осетров И.А., Тихомирова И.А.,
Михайлов П.В., Замышляев А.В., Волкова Е.Л.
Оценка расчетного способа определения вязкости крови:
корреляция с ее измеренной величиной 91

Зозуля Н.И., Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю.,
Тимофеева М.А., Пospelova Т.И., Бабаева Т.Н.,
Андреева Т.А., Константинова В.Н., Птушкин В.В.
Применение эмицизумаба у пациентов
с неосложненной тяжелой гемофилией А:
результаты мультицентрового российского исследования 98

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Батенькова Т.Ю., Боцкарев П.Ю., Алтухова Л.В.
Применение тикагрелора у пациента с некардиоэмболи-
ческим ишемическим инсультом на фоне резистентности
к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу 110

РАЗНОЕ

Опубликовано в 2024 году 117

MISCELLANEOUS

Momot A.P., Mamaev A.N., Tsyvkin L.P.
Development of Z.S. Barkagan's scientific school4

Creative biography
of Zinoviy Solomonovich Barkagan 11

REVIEWS

Momot A.P., Mamaev A.N., Neimark M.I.,
Shakhmatov I.I., Fedorov D.V., Strozenko L.A.
Key aspects of DIC pathogenesis,
diagnosis, and treatment 18

Shakhmatov I.I., Momot A.P., Alekseeva O.V., Blazhko A.A.,
Bondarchuk Yu.A., Vdovin V.M., Lisina S.V., Lycheva N.A.
Hemostasis system as a universal mechanism
for forming body response to various types
of stress 34

Kosheed I.V., Mamaev A.N., Momot A.P., Shakhmatov I.I.
Glanzmann's thrombasthenia 44

ORIGINAL PAPERS

Pokhabov D.S., Shestakov E.A., Madzaev S.R.,
Romanenkova A.S., Shalygin L.D., Zhiburt E.B.
Validation of remote delivery
of pathogen-reduced platelets 53

Zhilinskaya I.N., Marchenko V.A., Kharchenko E.P.
Comparative characteristics of influenza
A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) virus protein fragments
mimicking fragments in human hemostatic proteins 57

Prosekin G.A., Kim V.N.
Dehydration as a cause of endothelium-, flow-
and sympato-dependent spasm of microcirculation,
leading to overexertion syndrome in young
Olympic reserve hockey players 73

Pavlov V.E.
Reduction of bleeding during
functional endoscopic sinus surgery
using general anesthesia components 82

Muravyov A.V., Osetrov I.A., Tikhomirova I.A.,
Mikhailov P.V., Zamyshlyayev A.V., Volkova E.L.
Assessing of calculation method for blood viscosity
determination: correlation with its measured value 91

Zozulya N.I., Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu.,
Timofeeva M.A., Pospelova T.I., Babaeva T.N.,
Andreeva T.A., Konstantinova V.N., Ptushkin V.V.
Emicizumab use in patients
with uncomplicated severe hemophilia A:
results of a multicenter Russian study 99

CLINICAL CASE

Batenkova T.Yu., Bochkarev P.Yu., Altukhova L.V.
Ticagrelor use in a patient with non-cardioembolic
ischemic stroke associated with resistance
to acetylsalicylic acid and clopidogrel 110

MISCELLANEOUS

Published in 2024 117

ПРИМЕНЕНИЕ ТИКАГРЕЛОРА У ПАЦИЕНТА С НЕКАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ И КЛОПИДОГРЕЛУ

Т.Ю. БАТЕНЬКОВА, П.Ю. БОЧКАРЕВ, Л.В. АЛТУХОВА

ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»;
Россия, 620102 Екатеринбург, Волгоградская ул., 185

Резюме. Антиагрегантная терапия играет ведущую роль во вторичной профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) возникает в 5–60%, к клопидогрелу — в 15–25% случаев. В настоящее время не разработаны стандарты диагностики и оценки эффективности антиагрегантной терапии, а также нет схем по смене терапии при выявлении резистентности к антиагреганту. Представляем клинический случай 32-летнего пациента, у которого не было ответа на АСК и клопидогрел, в связи с чем пациент был переведен на тикагрелор с получением эффективного ответа на антиагрегантную терапию.

Ключевые слова: некардиоэмболический ишемический инсульт, антиагреганты, тикагрелор

Автор для корреспонденции: Батенькова Татьяна Юрьевна, врач-невролог ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, Волгоградская ул., 185. E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

Статья поступила: 05.06.2024. В доработанном виде: 20.08.2024. Принята к печати: 27.12.2024.

Для цитирования: Батенькова Т.Ю., Бочкарев П.Ю., Алтухова Л.В. Применение тикагрелора у пациента с некардиоэмболическим ишемическим инсультом на фоне резистентности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2025;(1):110–116.

TICAGRELOR USE IN A PATIENT WITH NON-CARDIOEMBOLIC ISCHEMIC STROKE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO ACETYLSALICYLIC ACID AND CLOPIDOGREL

TATIANA YU. BATENKOVA, PETR YU. BOCHKAREV, LYUDMILA V. ALTUKHOVA

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg 620102, Russia

Summary. Antiplatelet therapy plays a leading role in the secondary prevention of non-cardioembolic ischemic stroke. Resistance to acetylsalicylic acid (ASA) occurs in 5–60% of cases, to clopidogrel — in 15–25% of cases. Currently, there are no diagnostic standards for evaluating the effectiveness of antiplatelet therapy, as well as schemes for changing therapy when detecting resistance to an antiplatelet agent. We present a clinical case of a 32-year-old patient who had no response to ASA and clopidogrel. Therefore, the patient was switched to ticagrelor to achieve an adequate response to antiplatelet therapy.

Keywords: non-cardioembolic ischemic stroke, antiplatelet agents, ticagrelor

Correspondence: Tatiana Yu. Batenkova, Neurologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg 620102, Russia. E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

Received: 05.06.2024. Revised: 20.08.2024. Accepted: 27.12.2024.

For citation: Batenkova T.Yu., Bochkarev P.Yu., Altukhova L.V. Ticagrelor use in a patient with non-cardioembolic ischemic stroke associated with resistance to acetylsalicylic acid and clopidogrel. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2025;(1):110–116. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает второе место по смертности населения в XXI веке. Ишемический инсульт (ИИ) встречается в 10 раз чаще по сравнению с другими подтипами ОНМК. Из всех подтипов данного нарушения мозгового кровообращения некардиоэмболический ИИ составляет 71% [1].

Риск рецидива ИИ может достигать в первые 30 дней 4%, 10–12% в течение первого года, а в течение

5 лет — до 30–40%. Риск возникновения последующих некардиоэмболических ИИ снижается путем назначения антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты (АСК), тикагрелора, клопидогрела [2].

Основным фармакологическим действием АСК является подавление синтеза тромбоксана и простагландинов, для синтеза которых требуется циклооксигеназа (ЦОГ). АСК связывается с ферментом ЦОГ-1, предотвращая превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, выключая агрегацию тромбоцитов [3, 4].

Стоит отметить, что АСК воздействует на ЦОГ-1 сильнее, чем на ЦОГ-2. Другими словами, для ингибирования ЦОГ-2 требуются более высокие дозы АСК, поскольку эффективность АСК в отношении ЦОГ-2 в 170 раз ниже. Прием АСК 100 мг/сут полностью обеспечивает ингибирование ЦОГ-1. Поскольку период полураспада тромбоцитов составляет около 7 дней, а у АСК — 15–20 мин, данный препарат может подавлять рост тромбоцитов на протяжении всей их жизни [3].

Клопидогрел является тиенопиридиновым препаратом первого поколения, действует как антагонист рецептора аденозиндифосфата (adenosine diphosphate receptor, P2Y₁₂), является пролекарством и неактивен *in vitro*. Активно начинает действовать в организме человека после биотрансформации. Другие антитромбоцитарные препараты, такие как АСК и тикагрелор, активны с самого начала и не нуждаются в трансформации.

Ингибирование тромбоцитов клопидогрелом является результатом необратимого связывания рецепторов P2Y₁₂. Аденозиндифосфат (АДФ) активирует тромбоциты путем связывания двух белковых рецепторов на тромбоцитах (P2Y₁ и P2Y₁₂), что приводит к АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов с помощью комплексного пути гликопротеина IIb/IIIa. Необратимо связываясь с рецептором P2Y₁₂, клопидогрел ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов, индуцированные АДФ [3–5].

Тикагрелор — обратимый пероральный антагонист — напрямую блокирует рецептор P2Y₁₂ тромбоцитов и не требует метаболической активации для своего антитромбоцитарного эффекта. Он может приводить к аналогичному или большему уровню ингибирования агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел. Максимальная концентрация тикагрелора в крови достигается в течение 2–3 дней после приема последней дозы [6–8].

Эффективное ингибирование тромбоцитов является основной целью антитромбоцитарной терапии, рекомендованной в качестве стандартного лечения при вторичной профилактике неэмболического ИИ. АСК и клопидогрел широко используются для этой цели во всем мире [9].

Все антиагреганты имеют доказательства высокого уровня для предотвращения рецидива инсульта. Например, в 1994 г. оценивались 145 рандомизированных клинических исследований относительно применения АСК в профилактике ИИ, инфаркта миокарда или сосудистой смерти. Лечение АСК было связано со снижением относительного риска сосудистых событий на 22% у пациентов с транзиторной ишемической атакой в анамнезе [10].

К сожалению, есть группа пациентов, которые проявляют резистентность к этим препаратам: у них возникают ишемические явления во время приема антитромбоцитарных средств, развиваются побочные эффекты от их применения или аллергические реакции [1].

До сих пор не существует четкого определения резистентности к АСК. По данным литературы, резистентность к АСК включает в себя широкие определения: 1) «клинически определенная резистентность к АСК», при которой стандартная доза АСК не предотвращает повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, и 2) «лабораторно определенная резистентность к АСК», при которой стандартная доза АСК не оказывает желаемого или нормального эффекта, который можно было бы ожидать при тестировании функции тромбоцитов, когда пациент принимает антитромбоцитарные препараты [4, 9].

Резистентность к АСК также можно разделить на 2 категории: фармакокинетическую резистентность (ФКР) и фармакодинамическую резистентность (ФДР). ФКР возникает, когда достаточная концентрация АСК недоступна в крови и, следовательно, не способна полностью ингибировать выработку тромбосана и агрегацию тромбоцитов. Это может происходить из-за снижения всасывания АСК в кишечнике, повышенной деградации АСК и высокого обмена тромбоцитов. ФДР, с другой стороны, возникает при достаточной концентрации АСК в крови, однако из-за генетических полиморфизмов фермента ЦОГ-1 или изменений в структуре самих тромбоцитов АСК не способна ингибировать ЦОГ-1 и, следовательно, агрегацию тромбоцитов [4].

Как правило, АСК является самым часто назначаемым препаратом. Формирование резистентности к данному антиагреганту в разных странах колеблется от 5 до 60%. Распространенность низкого биологического ответа к клопидогрелу колеблется от 17 до 25% в разных популяциях, в среднем составляя 21% [3, 11].

Исследования показывают, что резистентность к АСК увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий почти в 3 раза в различных группах пациентов. Например, исследование, *W.H. Chen с соавт.*, определило, что у пациентов с устойчивыми к АСК сердечно-сосудистыми заболеваниями частота нежелательных явлений была в 3 раза выше по сравнению с пациентами, чувствительными к данному препарату [12]. Аналогично, *G. Krasopoulos с соавт.* сообщают, что коэффициент вероятности увеличения смертности у пациентов с резистентными сосудистыми заболеваниями составляет почти 6,0 [13].

Нет «золотого» стандарта исследования для определения резистентности к АСК. Для оценки функции тромбоцитов было разработано несколько анализов. Подавляющее большинство из них основано на измерении агрегации тромбоцитов. Все они обладают схожей чувствительностью и специфичностью к тромбоцитам и могут использоваться взаимозаменяемо. Они рассматриваются как эквивалентные, поскольку ни один из методов не дает существенного преимущества перед другими. Их преимущество заключается в простоте исполнения, автоматическом измерении, быстром получении результатов и высокой повторяемости. Их ограничением является высокая стоимость и, прежде всего, отсутствие стандартизации измерений

[2]. В **таблице 1** представлены методы оценки агрегации тромбоцитов с описанием из достоинств и недостатков [2, 14, 15].

В норме значения реактивности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов должны оставаться низкими, что отражает эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов. В случае снижения чувствительности тромбоцитов их реактивность достигает более высоких уровней, несмотря на прием антитромбоцитарных препаратов, что указывает на снижение терапевтического эффекта. В настоящее время определение оценки эффективности антиагрегантной терапии с помощью различных методов не распространено в связи с отсутствием выработанных стандартов измерения [5, 9].

Не существует стандартизированных рекомендаций по лечению пациентов с отсутствием ответа на АСК. Можно увеличивать дозировку АСК или заменить ее на другой препарат или добавлять к АСК другие препараты с оценкой эффективности антиагрегационного эффекта [16].

Представляем клинический случай резистентности к АСК и клопидогрелу и назначение тикагрелора у молодого пациента, перенесшего некардиоэмболический ИИ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент И., 32 года, 23.05.2023 перенес некардиоэмболический ИИ. Для дообследования и лечения планово поступил в отделение нарушения мозгового кровообращения ГАУЗ СО СОКБ № 1, где пациенту были проведены лабораторные и инструментальные исследования для выявления генеза ИИ. Эффективность антиагрегационного лечения оценивалась в богатой тромбоцитами плазме с помощью оптической агрегатометрии с измерением максимального светопропускания в процентах по методу *Born* с использованием индукторов: 2,5 мкмоль/л АДФ (референтный диапазон — 55–75%) и 5,0 мкмоль/л адреналина (референтный диапазон — 65–85%). На момент госпитализации в отделение пациент принимал АСК 100 мг/сут.

Таблица 1 / Table 1

Преимущества и недостатки различных методов для оценки антиагрегантной терапии
Advantages and disadvantages of various methods for assessing antiplatelet therapy

Метод	Преимущества	Недостатки
PFA (moderately high shear stress platelet function analysis, анализ функции тромбоцитов при умеренно высоком напряжении)	Не требуется время для подготовки к исследованию. Используются условия, аналогичные естественным. Стандартизованный метод	Результаты зависят от различных факторов, например, от количества тромбоцитов, уровня гемоглобина. Требуются одноразовые картриджи. Высокая стоимость метода
Verify Now (optical transmission aggregometry, оптическая трансмиссионная агрегатометрия)	Требуется небольшой объем крови для тестирования. Оперативный, стандартизированный тест (жидкостный и электронный контроли). Результат в течение 5 минут или менее. Используется закрытая система: пробирка с цельной кровью без пипеток без предварительной подготовки образца исследуемой крови	Высокая стоимость исследования. Требуется специфический ассортимент материала и одноразовые картриджи
Multiplate (impedance aggregometry, импедансная агрегатометрия)	Одновременно можно протестировать 5 образцов крови. Используется цельная кровь. Быстрый результат. Хорошая воспроизводимость	Является полуавтоматическим устройством. Используется заданный диапазон количества тромбоцитов. Время инкубации — 1 час
ТЭГ (thromboelastography, тромбоэластография)	Используется цельная кровь. Результат представлен множеством параметров	Длительное время тестирования. Используется только для тестирования P2Y12 ингибиторов
POTEM (rotational thromboelastometry, ротационная тромбоэластометрия)	Используется цельная кровь. Результат представлен множеством параметров. Метод основан на автоматическом дозировании	Длительное время тестирования. Для подтверждения результата необходимы другие тесты
LTA (light transmission aggregometer, оптическая агрегатометрия)	Распространенный метод, позволяющий протестировать образец под действием индукторов агрегации. Доступность, гибкость исполнения	Отсутствие стандартов исследования. Требуется большой объем крови, необходимый для тестирования. Трудоемкая пробоподготовка: необходимость приготовления богатой тромбоцитами плазмы
Проточная цитометрия	Специализированное устройство для множества различных измерений. Небольшое время и высокая скорость (до 100 тыс. клеток в секунду) анализа, анализ большого количества клеток, что позволяет достигать высокой статической значимости результатов	Высокая стоимость исследования. Реактивы короткого действия. Тест с низкой чувствительностью. Маркеры короткого действия. Требуется квалификационный персонал и более длительная подготовка образцов

При поступлении выполнена оптическая агрегатометрия, при которой был получен ответ на АСК: АДФ (2,5 мкмоль/л) — 68%, адреналин (5,0 мкмоль/л) — 58%. В ходе компьютерной томографии сосудов головы и шеи была выявлена окклюзия просвета левой передней нижней мозжечковой артерии.

По данным других инструментальных и лабораторных исследований, которые проводятся с целью выявления генеза ИИ в молодом возрасте, значимых изменений показателей не было выявлено. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был обнаружен очаг ишемии в левой задней нижней мозжечковой артерии размером 6 × 3 мм. С учетом отсутствия клинических проявлений данный очаг был расценен как незначимый.

Учитывая резистентность к АСК, пациент был переведен на клопидогрел 75 мг/сут. Спустя 7 дней проведена повторная оптическая агрегатометрия. Результаты были следующими: АДФ (2,5 мкмоль/л) — 53%, адреналин (5,0 мкмоль/л) — 68%. На **рисунке 1** представлены агрегационные волны, полученные методом оптической агрегатометрии, на фоне приема АСК и клопидогрела.

Учитывая полученную резистентность к АСК и клопидогрелу, было принято решение о назначении следующей терапии: АСК 100 мг/сут и клопидогрел

75 мг вечером одновременно. Эффективность агрегационной терапии не была достигнута данным сочетанием, в результате было принято решение об увеличении дозировки АСК до 200 мг/сут, дозировка клопидогрела оставлена прежней. На **рисунке 2** представлены результаты анализа оптической агрегатометрии.

Спустя 7 дней анализ оптической агрегатометрии показал блокировку второй агрегационной волны: АДФ (2,5 мкмоль/л) — 38%, адреналин (5,0 мкмоль/л) — 10%. Побочного действия в виде кровотечения обнаружено не было.

Спустя 1 месяц пациент был приглашен для оценки эффективности антиагрегантной терапии тем же методом. В ходе анализа была выявлена резистентность к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ). В течение данного времени пациент перенес эпизод вращательного головокружения. МРТ головного мозга не выявила новых очагов ишемии. С учетом клинических проявлений, показателей оптической агрегатометрии было принято решение об отмене АСК и клопидогрела и переходе на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. Спустя 7 дней цель антиагрегантной терапии была достигнута. В **таблице 2** представлены результаты оптической агрегатометрии в зависимости от антиагрегантной терапии.

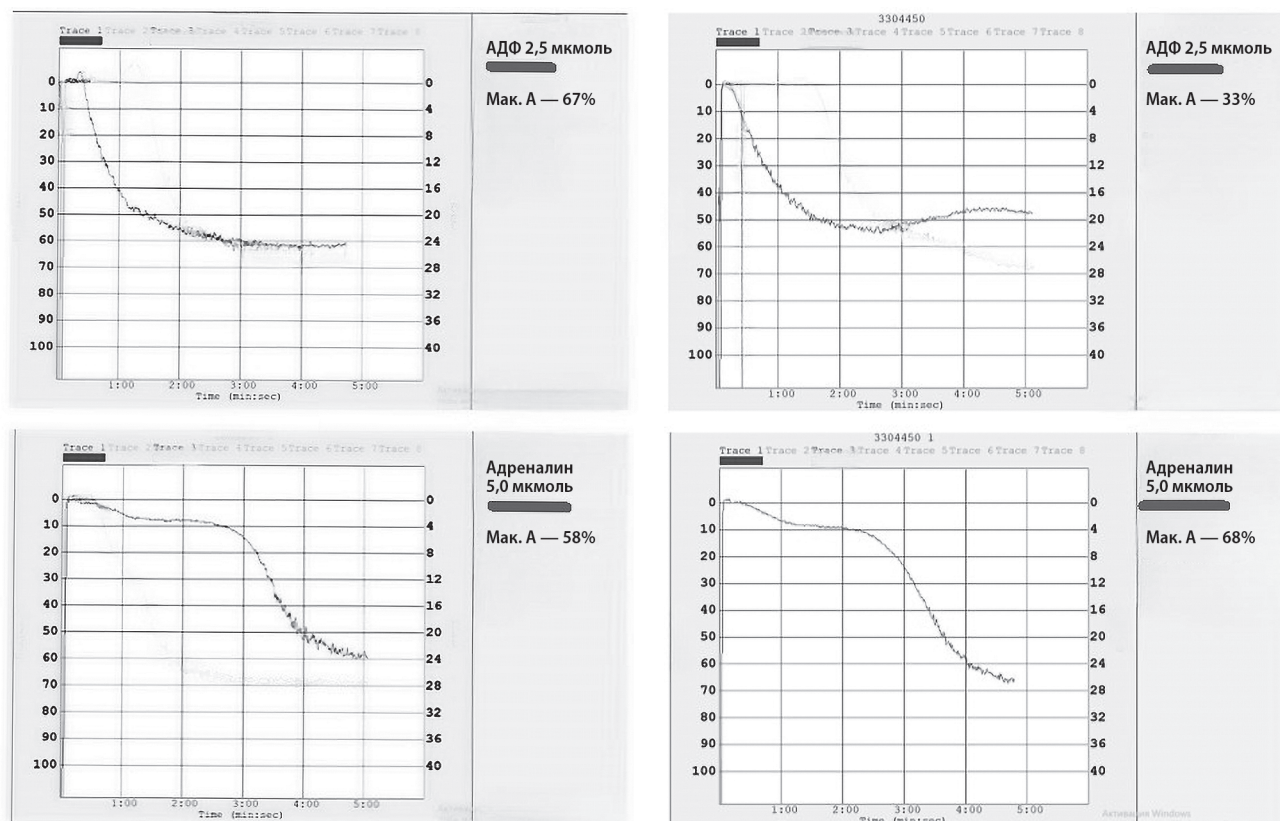


Рис. 1. Результаты оптической агрегатометрии на фоне приема 100 мг ацетилсалициловой кислоты (слева) и 75 мг клопидогрела (справа).

Примечание: Мак.А. — максимальная амплитуда.

Fig. 1. Optical aggregometry results following administration of 100 mg of acetylsalicylic acid (left) and 75 mg of clopidogrel (right).

Note: Мак.А. — maximum amplitude.

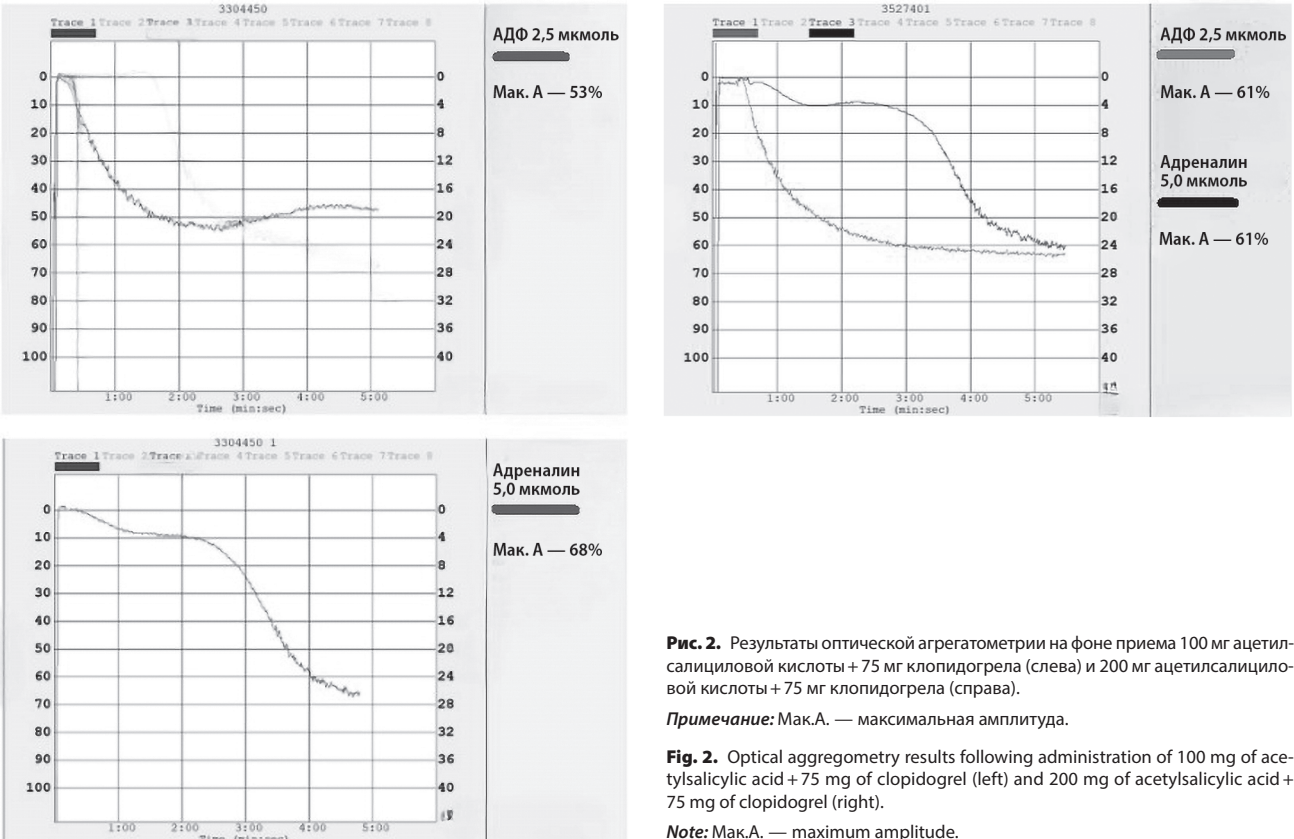


Таблица 2 / Table 2

Показатели оптической агрегатометрии в зависимости от приема антиагрегантов
Optical aggregometry parameters depending on the intake of antiplatelet agents

Препарат	АДФ (2,5 мкмоль)	Адреналин (5,0 мкмоль)
	%	%
АСК 100 мг	68	58
Клопидогрел 75 мг	68	53
АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг	67	58
АСК 200 мг + клопидогрел 75 мг	61	61
Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки	15	44

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие высокой реактивности тромбоцитов может быть связано с различными факторами. Например, наличие метаболического синдрома, дислипидемии, ожирения может отрицательно влиять на агрегацию тромбоцитов на фоне терапии АСК.

Ожирение снижает реакцию на АСК из-за повышения уровня лептина. Более того, усиленное перекисное окисление липидов приводит к активации тромбоцитов в процессах, которые обходят классический путь, связанный с ацетилированием ЦОГ-1 [9]. Наш пациент имеет ожирение I степени, дислипидемию, что вероятно повлияло на резистентность к АСК.

Потенциальные лекарственные взаимодействия также могут приводить к снижению эффекта анти-тромбоцитарной терапии. Одновременное применение

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно ибупрофена, сводит на нет клиническую пользу АСК [10]. В нашем случае пациент не принимал на регулярной основе НПВП.

Сахарный диабет считается наиболее важным фактором риска сосудистых событий, который строго связан с низким ответом на клопидогрел. Чрезмерная гипергликемия белков и рецепторов тромбоцитов снижает их чувствительность к действию анти-тромбоцитарного препарата. Гиперлипидемия и ожирение могут влиять на сигнальные рецепторы G-белка, включая рецептор P2Y12 для клопидогрела, и изменять его экспрессию, приводя к более высокой активации тромбоцитов [9]. В нашем случае у пациента было выявлено нарушение гипергликемии натошак. Вероятно, совокупность факторов повлияла на развитие резистентности к клопидогрелу.

Курение может быть важным предиктором резистентности к АСК. Курение повышает реактивность тромбоцитов и уменьшает ингибирование биосинтеза тромбоксана, что способствует снижению биологической активности АСК. Другим механизмом может быть повышенный уровень тромбоцитарного фактора 4, высвобождающегося из альфа-гранул тромбоцитов во время их активации, ответственного за более высокую агрегацию тромбоцитов у курильщиков [2, 5]. В нашем случае пациент не имел этой пагубной привычки.

Одновременный прием антиагрегантов с ингибиторами протонной помпы, особенно с омепразолом, которые также метаболизируются в печени сходными путями комплекса цитохрома P450, может привести к конкуренции и взаимному ограничению терапевтических эффектов первой группы препаратов. В результате антитромбоцитарный эффект клопидогрела может быть значительно снижен из-за конкурентного механизма действия. Ингибиторы протонной помпы (в частности, омепразол и эзомепразол) могут оказывать потенциальное влияние на резистентность к клопидогрелу [9]. Большинство из них метаболизируется через комплекс CYP3A4 и CYP2C19, что может приводить к снижению концентрации активных метаболитов данного препарата [2, 5, 9]. Однако сообщения в этой области противоречивы, и до сих пор не подтверждено явное негативное воздействие. В нашем случае пациент не принимал ингибиторов протонной помпы.

Известно, что генотип CYP2C19*2 (аллель потери функции P2Y12), наиболее распространенный генетический вариант, связан с плохим метаболизмом клопидогрела, снижением реакции тромбоцитов и ухудшением сердечно-сосудистых сердечно-сосудистых исходов [2, 5]. В нашем случае генотипирование не проводилось.

В систематическом обзоре было выявлено, что цилостазол, клопидогрел, дипиридамо + аспирин, тикагрелор, тиклопидин и АСК в дозе ≤ 150 мг/сут значительно снижали риск всех инсультов [17]. Учитывая отсутствие на рынке пролонгированного дипиридамола, цилостазола, тиклопидина и резистентность к АСК на дозировке 200 мг, был выбран тикагрелор как препарат для вторичной профилактики инсульта.

Для пациентов с рецидивирующими инсультами, принимающих клопидогрел, или для носителей аллеля CYP2C19, ассоциированного с резистентностью к клопидогрелу, может быть рассмотрена ДАТТ с использованием АСК + тикагрелор [18]. Учитывая доказанную резистентность к АСК, назначение данной схемы было нецелесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка эффективности антиагрегантной терапии является немаловажным критерием для предотвращения повторных сосудистых событий. Лабораторные методы для достижения поставленной задачи в настоящий момент широко не используются в клинической практике.

В представленном клиническом случае была выявлена резистентность с помощью метода оптической агрегатометрии к двум самым часто назначаемым препаратам для профилактики некардиоэмболического ИИ, и результаты способствовали нестандартному подходу к решению данной проблемы.

Данный клинический случай свидетельствует о важности проведения оптической агрегатометрии как метода своевременного выявления резистентности к антиагрегантам, что ведет к своевременной смене терапии для предотвращения повторных сосудистых событий.

Конфликт интересов / CONFLICT OF INTERESTS

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / FUNDING

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

The study was not sponsored.

Вклад авторов / AUTHOR'S CONTRIBUTION

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

All authors contributed equally to this article.

Литература / REFERENCES

1. Kamarova M., Baig S., Patel H. et al. Antiplatelet use in ischemic stroke. *Ann Pharmacother.* 2022;56(10):1159–73. DOI: 10.1177/10600280211073009.
2. Sikora J., Karczmarzka-Wódczak A., Bugieda J., Sobczak P. The importance of platelets response during antiplatelet treatment after ischemic stroke — between benefit and risk: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1043. DOI: 10.3390/ijms23031043.
3. Parsa-Kondelaji M., Mansouritorghabeh H. Aspirin and clopidogrel resistance; a neglected gap in stroke and cardiovascular practice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2023;21(1):79.

DOI: 10.1186/s12959-023-00522-2.

4. Khan H., Kanny O., Syed M.H., Qadura M. Aspirin resistance in vascular disease: a review highlighting the critical need for improved point-of-care testing and personalized therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11317. DOI: 10.3390/ijms231911317.
5. Wiśniewski A., Filipowska K. The phenomenon of clopidogrel high on-treatment platelet reactivity in ischemic stroke subjects: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6408. DOI: 10.3390/ijms21176408.
6. Padma Srivastava M., Vishnu V.Y. Ticagrelor in stroke prevention new wine in an old bottle? *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25(4):575–6. DOI: 10.4103/aian.aian_315_22.
7. Marin L.-M., Sirbu I., Ozon E.-A. et al. Ticagrelor — mechanism of action and its impact on drug efficacy. *Farmacia.* 2024;72(2):273–9.
8. Wang Y., Meng X., Wang A. et al.; CHANCE-2 Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. *N Engl J Med.* 2021;385(27):2520–30. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
9. Wiśniewski A. Multifactorial background for a low biological response to antiplatelet agents used in stroke prevention. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(1):59. DOI: 10.3390/medicina57010059.
10. Shah J., Liu S., Yu W. Contemporary antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: a narrative review of current literature and guidelines. *Stroke Vasc Neurol.* 2022;7(5):406–14. DOI: 10.1136/svn-2021-001166.
11. Kang H.G., Lee S.J., Heo S.H. et al. Clopidogrel resistance in patients with stroke recurrence under single or dual antiplatelet treatment. *Front Neurol.* 2021;12:652416. DOI: 10.3389/fneur.2021.652416.
12. Chen W.H., Cheng X., Lee P.Y. et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120(7):631–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.10.021.
13. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7637):195–8. DOI: 10.1136/bmj.39430.529549.BE.
14. Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. — Тверь: Триада, 2019. 400 с. Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnostics of hemostasis disorders. Moscow–Tver': Triada, 2019. 400 pp. (In Russ.).
15. Ермаков А.И., Сироткина О.В., Гайковская Л.Б., Вавилова Т.В. Использование проточной цитометрии в практике клинической лабораторной диагностики: учебное пособие. Тверь: Триада, 2019. 89 с. Ermakov A.I., Sirotkina O.V., Gaikovaya L.B., Vavilova T.V. Use of flow cytometry in the practice of clinical laboratory diagnostics: a textbook. Tver': Triada, 2019. 89 pp. (In Russ.).
16. Yi X., Lin J., Wang C. et al. Platelet function-guided modification in antiplatelet therapy after acute ischemic stroke is associated with clinical outcomes in patients with aspirin nonresponse. *Oncotarget.* 2017;8(63):106258–69. DOI: 10.18632/oncotarget.22293.
17. Del Giovane C., Boncoraglio G.B., Bertù L. et al. Antiplatelet drugs for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):319. DOI: 10.1186/s12883-021-02341-2.
18. Chan B.P.L., Wong L.Y.H., Tan B.Y.Q. et al. Dual antiplatelet therapy for the acute management and long-term secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack, an updated review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(2):48. DOI: 10.3390/jcdd11020048.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Батенькова Татьяна Юрьевна — врач-невролог
ГБУЗ СО СОКБ № 1.
E-mail: tyubatenkova@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>.

Бочкарев Петр Юрьевич — врач-гематолог,
зав. отделением лабораторной диагностики
ГБУЗ СО СОКБ № 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-3985>.

Алтухова Людмила Владимировна — врач
клинической лабораторной диагностики
ГБУЗ СО СОКБ № 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3268-7906>.

Tatiana Yu. Batenkova — Neurologist,
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. E-mail:
tyubatenkova@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>.

Petr Yu. Bochkarev — Hematologist,
Head of the Laboratory Diagnostics Department, Sverdlovsk
Regional Clinical Hospital No. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9976-3985>.

Lyudmila V. Altukhova — Specialist
in Clinical Laboratory Diagnostics,
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3268-7906>.