

ОБОРОТ ТРОМБОЦИТОВ И АТЕРОТРОМБОЗ

А.В. МАЗУРОВ, д.м.н., профессор,

Научный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

Тромбоциты играют ведущую роль в инициации атеротромбоза – образования внутрисосудистых тромбов в участках атеросклеротическом повреждении сосудов. Функциональная (протромботическая) активность тромбоцитов существенным образом варьирует как у здоровых лиц, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одной из причин повышения активности тромбоцитов может быть ускорение их продукции и оборота. При стимуляции тромбоцитопоэза в кровотоке появляются крупные и ретикулярные (с повышенным количеством РНК) «молодые» тромбоциты. Эти тромбоциты содержат больше адгезивных рецепторов, больше секреторных гранул и обладают повышенной способностью к агрегации. В обзоре приводятся данные, указывающие на то, что крупные и ретикулярные тромбоциты являются не только маркерами, но и предикторами атеротромботических событий, и в первую очередь острого коронарного синдрома. Увеличение количества таких тромбоцитов у больных, получающих антиагрегантные препараты, ассоциировано со снижением эффективности их антиагрегантного действия. Предполагается, что появление крупных и ретикулярных тромбоцитов в крови больных с атеросклерозом и атеротромбозом может быть следствием повышения тромбопоэтической активности мегакариоцитов при этих патологических состояниях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоциты, атеротромбоз, ретикулярные тромбоциты, средний объем тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, мегакариоциты, тромбоцитопоэз

PLATELET TURNOVER AND ATHEROTHROMBOSIS

A.V. MAZUROV, MD, Prof.

National Medical Research Cardiology Center, Russian Ministry of Health, Moscow

Platelets play an important role in initiating atherothrombosis, i.e. the formation of blood clots inside a blood vessel at areas of atherosclerotic vascular injury. The functional (prothrombotic) activity of platelets significantly varies both in healthy individuals and in patients with cardiovascular diseases. The increased platelet production and turnover may be one of the reasons for promoting platelet activity. Stimulating thrombocytopoiesis results in large and reticular (with an increased amount of RNA) "young" platelets in the bloodstream. These platelets contain more adhesive receptors, more secretory granules and have an increased aggregation capacity. The review provides data indicating that large and reticular platelets are not only markers, but also predictors of atherothrombotic events, and primarily of acute coronary syndrome. An increase in such platelet count in patients receiving antiplatelet drugs is associated with a decrease in effectiveness of their antiplatelet action. It is assumed that the appearance of large and reticular platelets in the blood of patients with atherosclerosis and atherothrombosis may be a consequence of an increase in the thrombopoietic activity of megakaryocytes in these pathological conditions.

KEYWORDS: thrombocytes, atherothrombosis, reticular platelets, average platelet count, platelet aggregation, megakaryocytes, thrombocytopoiesis

Тромбоциты играют ведущую роль в инициации артериального тромбообразования. Разрушение атеросклеротической бляшки приводит к адгезии и агрегации тромбоцитов в зоне повреждения и образованию тромба, который может частично или полностью закрывать просвет сосуда. Процесс тромбообразования в зоне атеросклеротического поражения сосудов получил название «атеротромбоз». Именно атеротромбоз является непосредственной причиной развития таких тяжелых заболеваний, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия (острый коронарный синдром, ОКС), а также ишемический инсульт.

Активность тромбоцитов существенным образом варьирует как у здоровых лиц, так и больных с сердечно-сосудистыми патологиями [1–7]. Более того, повышенная агрегационная активность тромбоцитов может быть фактором риска тромботических событий. Подобные взаимосвязи были продемонстрированы во многих работах при обследовании больных, получающих антиагрегантную терапию (главным образом при применении антагонистов P2Y₁₂ рецепторов АДФ — клопидогрела и прасугрела) [5–7]. Также существует вариабельность таких фенотипических характеристик тромбоцитов, как их размер (объем), содержание так называемых ретикулярных тромбоцитов («молодых» форм с повышенным количеством РНК), уровень экспрессии молекул клеточной адгезии и ряда других. Многие из этих показателей могут, в свою очередь, влиять и на активность тромбоцитов [1–4].

В обзоре рассмотрено, как может изменяться фенотип тромбоцитов при ускорении их продукции и оборота и как эти изменения влияют на их активность. Приводятся данные о роли этих факторов в патогенезе атеротромбоза и о возможности оценки риска тромботических событий, используя такие характеристики, как

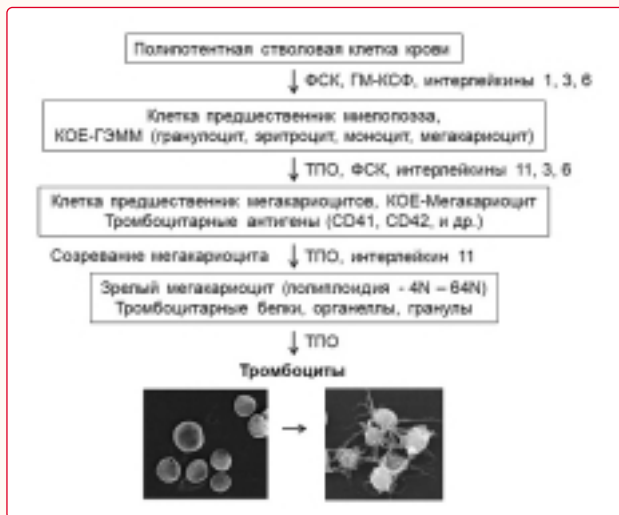
размер (объем) тромбоцитов и содержание в кровотоке ретикулярных, «молодых» тромбоцитов.

МЕГАКАРИОЦИТЫ, ТРОМБОЦИТОПОЭЗ И ФЕНОТИП ТРОМБОЦИТОВ

Образование тромбоцитов из мегакариоцитов костного мозга (тромбоцитопоэз) является процессом, определяющим содержание и фенотип (размер и другие характеристики) циркулирующих в крови тромбоцитов. Мегакариоциты образуются в костном мозге из полипотентной стволовой клетки в результате многостадийного процесса, включающего образование клетки — предшественника миелоидного кроветворения (т.е. гранулоцитов, моноцитов, эритроцитов и мегакариоцитов), клетки — предшественника мегакариоцитов (с экспрессированными маркерными антигенами тромбоцитов/мегакариоцитов, такими как CD41, CD42b и др.) и зрелого мегакариоцита, содержащего все белки и структуры тромбоцитов (мембраны, различные органеллы, специализированные гранулы и др.) (рис. 1). Зрелый мегакариоцит — это крупнейшая клетка костного мозга, его размер может достигать 100 мкм. Важными характеристиками мегакариоцита являются многодольное ядро и полиплоидия. Содержание наборов хромосом в зрелом мегакариоците варьирует от 4N до 64N (в среднем 16N). Большое количество ДНК требуется мегакариоциту вследствие высокой синтетической активности, обеспечивающей производство всех белков и органелл формирующихся из них тромбоцитов. Сами тромбоциты не имеют ядра и практически неспособны к синтезу белка *de novo*. Из одного мегакариоцита образуется более 1 000 тромбоцитов. При этом, продуцируя тромбоциты, мегакариоцит прекращает свое существование, распавшись в результате специализированного апоп-

РИСУНОК 1. Образование мегакариоцитов и тромбоцитопоз.

Схема образования мегакариоцитов от полипотентной
стволовой клетки крови до зрелого мегакариоцита



Образующиеся из зрелого мегакариоцита дискоидные, неактивированные тромбоциты (внизу левая фотография) при повреждении сосудистой стенки активируются, меняют свою форму и образуют агрегаты (внизу правая фотография). Сокращения: ФСК — фактор стволовых клеток, ГМ-КСФ — гранулоцит и моноцит колониестимулирующий фактор, КОЕ — колониеобразующая единица, ТПО — тромбопоэтин, CD — cluster of designation / differentiation (кластер определения/дифференцировки)

тотического процесса. Скорость регенерации мегакариоцитов в костном мозге составляет около 10^8 зрелых клеток в сутки. Благодаря таким параметрам тромбоцитопоза и регенерации мегакариоцитов, концентрация тромбоцитов в крови, несмотря на короткое время их жизни — 7–10 суток, поддерживается на уровне от 150 до 400 тыс/мкл. Образование мегакариоцитов и тромбоцитов регулируется большим количеством факторов роста и цитокинов, главным из которых является тромбопоэтин, действующий начиная со стадии клетки предшественника миелоидного кроветворения и до стадии продукции тромбоцитов из мегакариоцитов. Кроме тромбопоэтина, в регуляции этого процесса участвуют фактор стволовых клеток, некоторые колониеобразующие факторы и различные интерлейкины (ИЛ) — 1, 3, 6, 11 и некоторые другие (рис. 1) [8–11].

Несмотря на многостадийность и сложность регуляции процесса образования мега-

кариоцитов и тромбоцитов, его ключевые итоговые показатели — количество и размер тромбоцитов — это относительно стабильные индивидуальные характеристики, которые в значительной степени контролируются генетическими, наследственными факторами [12, 13]. Наличие в общей популяции умеренной обратной взаимосвязи между концентрацией тромбоцитов и их размером указывает на то, что общая масса циркулирующих тромбоцитов является менее вариabельным параметром. [1, 2, 12, 13].

Такие характеристики тромбоцитов, как их размер и содержание ретикулярных, «молодых» тромбоцитов, могут изменяться в патологических ситуациях, ассоциированных с ускорением продукции и оборота тромбоцитов. Стандартным показателем, характеризующим размер тромбоцитов, является их средний объем (средний объем тромбоцитов, СОТ), который определяется в ходе рутинного ана-

лиза крови в современных гематологических анализаторах, работающих по импедансному принципу. СОТ варьирует в норме от 6—7 до 11—12 фл (10^{15} л) со средними значениями около 8—9 фл. [1, 2, 14]. Ретикулярные тромбоциты получили свое название по аналогии с ретикулоцитами, содержащими РНК «молодыми» эритроцитами. Тромбоциты, так же как и эритроциты, не имеют ядра и не синтезируют РНК de novo. РНК, содержащаяся в тромбоцитах, имеет мегакариоцитарное происхождение и разрушается по мере их циркуляции в кровотоке. В связи с этим она выявляется только в «молодых», недавно образовавшихся тромбоцитах. Для окраски РНК используют специфические флуоресцентные красители — тиазоловый оранжевый и некоторые другие [3, 15—17]. Классический пример патологии с ускоренной продукцией и оборотом тромбоцитов — это иммунная тромбоцитопения (ИТП). Быстро развивающаяся тромбоцитопения, обусловленная высокой скоростью разрушения сенсibilизированных аутоантителами тромбоцитов, приводит к компенсаторному увеличению их продукции и появлению в крови более крупных тромбоцитов (повышение СОТ) и повышению содержания ретикулярных форм [16—20]. В частности, в нашем исследовании [20] мы показали, что у больных с ИТП наблюдается повышение СОТ более чем на 20% по сравнению со здоровыми донорами — $9,6 \pm 1,7$ фл ($n = 107$) и $7,9 \pm 1,0$ фл ($n = 38$), $p < 0,001$. Для такого стабильного показателя, как СОТ, такие изменения являются очень существенными. Количество ретикулярных тромбоцитов при ИТП может увеличиваться более чем в 2 раза, достигая значений в 20—30% от общего числа циркулирующих тромбоцитов [16—18]. Похожие изменения фенотипа тромбоцитов (хотя и менее выраженные) могут происходить при крупных кровопотерях и при некоторых вариантах

тромбоцитозов (в частности, реактивных формах, ассоциированных с наличием воспалительного процесса) [15].

Взаимосвязь между размером тромбоцитов и их активностью была установлена еще в 1980 гг. в экспериментах по фракционированию тромбоцитов из крови человека и лабораторных животных (обычно тромбоциты разделяли в градиенте плотности). Эти исследования показали, что крупные тромбоциты (выявляемые в составе плотных фракций) функционально более активны. Такие тромбоциты содержат больше адгезивных молекул, больше гранул (поэтому они более плотные и секретируют больше биологически активных соединений), синтезируют большие количества тромбосана А2 и обладают повышенной способностью к агрегации [1]. В более поздних работах аналогичные данные были получены при выявлении субпопуляций крупных и мелких тромбоцитов с помощью проточной цитофлуориметрии [21—23].

В исследованиях, выполненных в последние годы, было показано, что ретикулярные, «молодые» тромбоциты также функционально более активны (по сравнению с неретикулярными, «старыми» тромбоцитами). С помощью проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной конфокальной микроскопии было продемонстрировано, что ретикулярные тромбоциты обладают большей способностью к экзоцитозу гранул и чаще включаются в тромбоцитарные агрегаты и тромбы [24—26]. Гутиконда (Guthikonda) и соавт. [22] установили, что у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) большая часть ретикулярных тромбоцитов выявляется в субпопуляции крупных тромбоцитов. Эти результаты, а также зарегистрированные корреляции между СОТ и уровнем ретикулярных тромбоцитов у больных с ИБС [27, 28] указывают на то, что появление в крови ретикулярных и крупных тромбо-

цитов — это взаимосвязанные процессы не только у больных с такими гематологическими патологиями, как ИТП (см. выше), но и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, из этих работ можно сделать вывод, что в общей популяции более крупные и ретикулярные тромбоциты (частично представляющие одну и ту же субпопуляцию) обладают большим тромбогенным потенциалом и, соответственно, могут и более активно участвовать в развитии тромбоцитарных патологий.

Рассмотрим далее данные о размере тромбоцитов (СОТ) и содержании ретикулярных тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и взаимосвязи этих параметров с активностью тромбоцитов, их чувствительностью к действию антиагрегантов и риском атеротромбоза.

СРЕДНИЙ ОБЪЕМ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Как было указано выше, СОТ существенно возрастает у больных с гематологическими патологиями, характеризующимися значительным ускорением продукции и оборота тромбоцитов, например ИТП. Однако повышение СОТ регистрируется и у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во многих исследованиях было выявлено умеренное, но достоверное увеличение СОТ у больных с ОКС как по сравнению со здоровыми донорами, так и с больными со стабильным течением ИБС. Некоторое повышение СОТ наблюдается и у стабильных больных по сравнению со здоровыми лицами, однако оно выражено в меньшей степени, чем у больных с ОКС [3, 29, 31–33].

Взаимосвязь повышения СОТ с агрегационной активностью тромбоцитов была проде-

монстрирована во многих работах. Впервые такая корреляция была зарегистрирована в группе здоровых добровольцев С. Карпаткиным еще 1978 г. [34]. В последние годы корреляции между высокими значениями СОТ и показателями агрегации тромбоцитов были выявлены многими авторами, главным образом при обследовании пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Положительные взаимосвязи были отмечены на фоне применения аспирина (ингибитор образования тромбоксана А₂), клопидогрела (антагонист P2Y₁₂ рецепторов АДФ) и двойной (аспирин + клопидогрел) антитромбоцитарной терапии [3]. В работе Мотовски (Motovska) и соавт. [35] при анализе фосфорилирования тромбоцитарного белка VASP (которое снижается при активации тромбоцитов АДФ) было показано негативное влияние высокого СОТ на эффективность действия новых, более сильных (по сравнению с клопидогрелом) антагонистов P2Y₁₂ рецепторов АДФ — прасутрела и тикагрелора. Однако данные по тикагрелору не получили подтверждения в работе Вердоия (Verdoia) [36] и соавт. при измерении агрегации тромбоцитов. Подобные противоречия, по-видимому, объясняются более мощным по сравнению с клопидогрелом и даже прасутрелом подавлением активности тромбоцитов при применении тикагрелора.

В наших исследованиях [37, 38] мы также продемонстрировали прямую взаимосвязь между СОТ и максимальными уровнями АДФ-индуцированной агрегации у здоровых доноров и у больных с ОКС (в ранние сроки заболевания на фоне применения аспирина и до начала приема антагонистов рецепторов АДФ) (табл. 1). Нам также удалось показать сильную прямую корреляцию между СОТ и содержанием на поверхности тромбоцитов гликопротеинов (ГП) IIb-IIIa (рецептор фибриногена) и ГП Ib (рецептор фактора Виллебранда) — молекул,

ТАБЛИЦА 1. Взаимосвязи между агрегацией тромбоцитов и СОТ у здоровых доноров и больных с ОКС

	Коэффициенты корреляции между максимальной агрегацией и СОТ			
АДФ, мкМ	20	5	2,5	1,25
ОКС, 1-е сутки, аспирин (n = 44)	0,368*	0,526***	–	–
Здоровые доноры (n = 38)	0,205	0,279	0,373*	0,396*

*Агрегацию индуцировали различными дозами АДФ у здоровых доноров и больных с ОКС (1-е сутки, на фоне приема аспирина). Агрегацию, индуцированную 2,5 и 1,25 мкМ АДФ, у больных с ОКС не определяли. Достоверности корреляций — *p < 0,05, ***p < 0,001. Достоверные корреляции выделены курсивом. Собственные данные [37, 38].*

играющих ключевую роль в реализации реакций адгезии и агрегации тромбоцитов (рис. 2) [4, 37, 39]. Такие взаимосвязи были также выявлены как у здоровых доноров, так и у больных с ОКС. Высокое содержание GPIIb и GPIIb-IIIa на поверхности крупных тромбоцитов очевидно является одной из причин их высокой функциональной активности.

Влияние повышения СОТ на риск тромботических событий впервые было продемонстрировано Мартиным (Martin) и соавт. в 1991 г. [40]. В этом исследовании было обнаружено, что у больных, перенесших ИМ, развитие повторных тромботических событий было ассоциировано с высоким СОТ. Впоследствии эти результаты были подтверждены в большом количестве исследований, включающих разные группы пациентов, с различными вариантами ОКС, с выполнением первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или тромболизиса. Результаты большинства этих работ были суммированы в двух метаанализах 2010 и 2015 гг. [29, 31]. После публикации последнего метаанализа в 2015 г. появилось еще несколько работ, подтверждающих прогностическую значимость СОТ у больных с ОКС [32, 41, 42]. По крайней мере, в одном исследовании была выявлена корреляция СОТ с риском тромбо-

зов после ЧКВ у больных со стабильной ИБС [43]. Проведенное в Дании крупное эпидемиологическое исследование, включившее почти 40 000 человек, продемонстрировало, что повышенный СОТ является независимым фактором риска развития ИМ и в общей популяции исходно здоровых лиц [44].

Как указывалось выше, увеличение СОТ может быть ассоциировано с повышенной продукцией и оборотом тромбоцитов (см. раздел «Мегакариоциты, тромбоцитопоз и фенотип тромбоцитов»). Однако это показатель служит, скорее, косвенным (суррогатным) маркером ускоренного тромбоцитопоза. Очевидно, что повышение процентного содержания ретикулярных, «молодых» тромбоцитов является более специфичным показателем стимуляции продукции тромбоцитов в костном мозге.

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

При измерении содержания ретикулярных тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выявлены приблизительно те же закономерности, что и при измерении СОТ.

РИСУНОК 2. Корреляция содержания ГП IIb-IIIa на поверхности тромбоцитов и COT

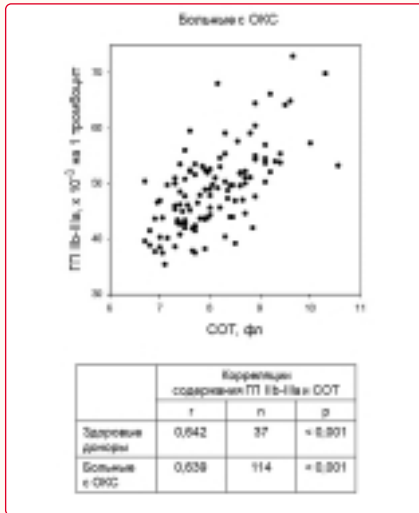


Рисунок слева — корреляционные взаимосвязи у больных с ОКС. В таблице справа — r — коэффициент корреляции, n — количество здоровых доноров или больных с ОКС, p — достоверность корреляции. Корреляции содержания ГП IIb и COT: у здоровых доноров — $r = 0,529$, $n = 35$, $p < 0,001$, у больных с ОКС — $r = 0,510$, $n = 112$, $p < 0,001$. Собственные данные [37, 39]

У больных с ОКС регистрируется повышенное содержание в крови ретикулярных тромбоцитов как по сравнению с больными со стабильной ИБС, так и со здоровыми лицами. При этом не только у больных с ОКС, но и у стабильных пациентов содержание ретикулярных тромбоцитов, обычно несколько выше, чем у здоровых доноров [3, 15].

В работах, выполненных в последние годы, была установлена взаимосвязь между повышенной реактивностью тромбоцитов и содержанием в крови их ретикулярных форм. Такие данные были получены в одной работе при об-

следовании здоровых добровольцев [45] и во многих работах при обследовании пациентов с ОКС и стабильной ИБС, получавших аспирин и/или клопидогрел [3]. В исследовании Перла (Perl) и соавт. [46] были также получены положительные корреляции между содержанием ретикулярных тромбоцитов и остаточной агрегационной активностью тромбоцитов при применении прасургела. Однако в более поздней работе (выполненной сходным составом авторов) таких корреляций выявлено не было [47]. Также подобных взаимосвязей не удалось обнаружить при анализе действия тикагрелора [47, 48]. Отрицательные результаты при получении больными прасургела и тикагрелора, по-видимому, обусловлены очень сильным подавлением АДФ-индуцированной агрегации этими препаратами по сравнению с клопидогрелом и, соответственно, ее очень низким и слабовариабельным остаточным уровнем.

Наличие взаимосвязи между уровнем ретикулярных тромбоцитов и риском тромботических событий на сегодняшний день было продемонстрировано в двух работах. Сезари (Cesari) и соавт. [49] провели исследование в группе больных с ОКС с подъемом сегмента ST, при лечении которых выполнялись первичные ЧКВ. В исследование было включено более 200 пациентов. Больные наблюдались в течение 1 года с регистрацией в качестве единственной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин. В недавно опубликованной работе Фрейнофера (Freynofe) и соавт. [50] в исследование было включено около 500 пациентов как с ОКС, так и со стабильной стенокардией, которым выполнялось ЧКВ. Время наблюдения составило 6 месяцев, а в качестве конечных точек регистрировали смерть от сердечно-сосудистых причин и нефатальный ИМ. В обеих работах было показано, что повышение процентного содержания ретикулярных тромбоцитов является независимым пре-

ТАБЛИЦА 2. Повышенный уровень тромбopoэтина (ТПО) у больных с ОКС с высоким средним объемом тромбоцитов (СОТ). Квартильный анализ

Квартили (n = 25—26)	I	II	III	IV
СОТ, фл	< 7,4	7,4–7,8	7,9–8,4	> 8,4
ТПО, пг/мл	53 ± 42 (p = 0,013)	43 ± 40 (p = 0,013)	49 ± 50 (p = 0,020)	97 ± 98

Для ТПО представлены средние ± стандартные отклонения. p – Достоверности отличий от квартиля IV (критерий Ньюмана — Кейлса). Различия между другими квартилями недостоверны. Корреляция между СОТ и ТПО во всей группе — $r = 0,279$, $n = 103$, $p = 0,005$. Собственные данные [39].

диктором развития неблагоприятных клинических исходов.

МЕГАКАРИОЦИТЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И АТЕРОТРОМБОЗЕ

Повышение количества крупных тромбоцитов (высокий СОТ) и количества ретикулярных тромбоцитов, регистрируемые у больных с ОКС и даже у больных со стабильным течением ИБС, являются признаками активации тромбоцитопоэза и повышенной активности мегакариоцитов костного мозга (см. выше). В работе Трoубридж (Trowbridge) и соавт. [51] был проведен анализ мегакариоцитов при биопсии костного мозга у больных с ИМ, который показал увеличение их объема по сравнению с контрольными донорами. В этой же работе аналогичные результаты были получены и при анализе аутопсийных образцов костного мозга у умерших от внезапной смерти. Более того, в группе больных с ИМ была обнаружена корреляция между объемом мегакариоцитов и размером циркулирующих в крови тромбоцитов. Повышение плоидности (количества наборов ДНК) мегакариоцитов было обнаружено у больных с атеросклерозом [52, 53]

и у больных с атеросклерозом и диабетом [53]. Увеличение объема, так же как и увеличение плоидности мегакариоцитов, указывает на их высокую синтетическую (тромбопоэтическую) активность. Прямые измерения времени жизни радиоактивно меченных тромбоцитов зарегистрировали его укорочение у больных с атеросклерозом по сравнению со здоровыми лицами [54]. Такие данные (при отсутствии тромбоцитопении) свидетельствуют об ускорении и продукции, и оборота тромбоцитов. Регуляторами ускоренного тромбоцитопоэза у больных с атеросклерозом и атеротромбозом (ОКС), скорее всего, являются тромбопоэтин и ИЛ6. В двух работах [39, 55], включая наше собственное исследование [39], была обнаружена взаимосвязь между СОТ и уровнем свободного тромбопоэтина у больных с ОКС (табл. 2), а в работе Брауна (Brown) и соавт. [53] у больных с атеросклерозом и диабетом была выявлена взаимосвязь между плоидностью мегакариоцитов и содержанием в крови ИЛ6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные указывают на важную роль в патогенезе атеротромбоза

крупных и ретикулярных, «молодых» тромбоцитов с повышенной протромботической активностью. Такие тромбоциты являются не только маркерами, но и предикторами тромботических событий, и в первую очередь ОКС. Предполагается, что увеличение их содержа-

ния в крови больных с атеросклерозом и атеротромбозом может быть следствием повышения тромбопоэтической активности мегакариоцитов и ускорения продукции/оборота тромбоцитов при этих патологиях.



ИСТОЧНИКИ

1. Thompson CB, Jakubowsky JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, 1988, 72: 1-8.
2. de Gaetano G, Santimone I, Gianfagna F, Iacoviello L, Cerletti C. Variability of platelet indices and function: acquired and genetic factors. In: *Antiplatelet Agents, Handbook of Experimental Pharmacology* (210) (eds. P. Gresele et al.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2012: 395-434.
3. Freynhofer MK, Gruber SC, Grove EL, Weiss TW, Wojta J, Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 459-468.
4. Yakushkin VV, Zyuryaev IT, Khaspekova SG, Sirotkina OV, Ruda MYa, Mazurov AV. Glycoprotein IIb-IIIa content and platelet aggregation in healthy volunteers and patients with acute coronary syndrome. *Platelets* 2011, 22: 243-251.
5. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, ten Berg J6, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1762-1771.
6. Reny JL, Fontana P, Hochholzer W, Neumann FJ, Ten Berg J, Janssen PW, Geisler T, Gawaz M, Marcucci R, Gori AM, Cuisset T, Alessi MC, Berdagu6 P, Gurbel PA, Yong G, Angiolillo DJ, Aradi D, Beigel R, Campo G, Combescure C. Vascular risk levels affect the predictive value of platelet reactivity for the occurrence of MACE in patients on clopidogrel. Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Thromb Haemost*, 2016, 115: 844-855.
7. Larsen PD, Holley AS, Sasse A, Al-Sinan A, Fairley S, Harding SA. Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res*, 2017, 152: 14-19.
8. Zucker-Franklin D. Megakaryocyte and platelet structure in thrombocytopoiesis: the effect of cytokines. *Stem Cells*, 1996, 14(Suppl 1): 1-17.
9. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*, 2005, 115: 3339-3347.
10. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br J Haematol*, 2006, 134: 453-466.
11. Italiano JE, Hartwig JH. Megakaryocyte development and platelet production. In *Platelets*. Third Edition (Ed. Michelson AD), Elsevier, Academic Press. Amsterdam, Boston, London et al. 2015: 27-51.
12. Johnson AD. The Genetics of Common Variation affecting Platelet Development, Function and Pharmaceutical Targeting. *Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 246-257.
13. Shameer K, Denny JC, Ding K, Jouni H, Crosslin DR, de Andrade M, Chute CG, Peissig P, Pacheco JA, Li R, Bastarache L, Kho AN, Ritchie MD, Masys DR, Chisholm RL, Larson EB, McCarty CA, Roden DM, Jarvik GP, Kullo IJ. A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects. *Hum Genet*, 2014, 133: 95-109.
14. Trowbridge EA, Reardon DM, Hutchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clin Phys Physiol Meas*, 1985, 6: 221-238.
15. Martin JE, Kristensen SD, Mathur A, Grove EL, Choudry FA. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9: 658-670.
16. Kienast J, Schmitz G. Flow Cytometric Analysis of Thiazole Orange Uptake by Platelets: A Diagnostic Aid in the Evaluation of Thrombocytopenic Disorders. *Blood*, 1990, 75: 116-121.

17. Harrison P, Robinson MS, Mackie IJ, Machin SJ. Reticulated platelets. *Platelets*, 1997, 8: 379–383.
18. Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*, 2001, 115: 656–664.
19. Bowles KM, Cooke IJ, Richards EM, Baglin TP. Platelet size has diagnostic predictive value in patients with thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol*, 2005, 27: 370–373.
20. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Vasiliev SA, Mazurov AV. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glycocalicin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematologica*, 2015, 133: 295–299.
21. Leytin V, Shapiro H, Novikov I, Radney J. Flow cytometric analysis of the platelet surface area and surface density of glycoprotein IIb-IIIa of unactivated human platelets of various sizes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226: 94–100.
22. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, Granada JF, Dong JF, Kleiman NS, Lev EI. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 743–749.
23. Mangalpally K, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, Dong JF, Kleiman NS, Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30: 251–262.
24. McBane II RD, Gonzalez C, Hodge DO, Wysokinski WE. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37: 148–154.
25. Lador A, Leshem Lev D, G6Spectre A, G6Abelow A, Kornowski R, Lev EI. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 44: 291–297.
26. Armstrong PC, Hofer T, Knowles RB, Tucker AT, Hayman MA, Ferreira PM, Chan MV, Warner TD. Newly formed reticulated platelets undermine pharmacokinetically short-lived antiplatelet therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 949–956.
27. Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Panizza R, Romano E, Gensini GF, Abbate R, Gori AM. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 930–935.
28. Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, Larsen SB, Kristensen SD. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 185–191.
29. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2010, 8: 148–156.
30. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Intern J Cardiology*, 2014, 175: 433–440.
31. Sansanayudh N, Numthavaj P, Muntham D, Yamwong S, McEvoy M, Attia J, Sritara P, Thakkestian A. Prognostic effect of mean platelet volume in patients with coronary artery disease A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 1299–1309.
32. Wang XY, Yu HY, Zhang YY, Wang YP, Feng XH, Li ZP, Du XJ, Gao W. Serial changes of mean platelet volume in relation to Killip Class in patients with acute myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*, 2015, 135: 652–658.
33. Higaki T, Kurisu S, Watanabe N, Ikenaga H, Shimonaga T, Iwasaki T, Mitsuba N, Ishibashi K, Dohi Y, Fukuda Y, Kihara Y. Influence of dual antiplatelet therapy on mean platelet volume in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*, 2016, 31: 269–74.
34. Karpatsin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood*, 1978, 51: 307–316.
35. Motovska Z, Ondrakova M, Bednar F, Knot J, Ulmana J, Maly M. Selection of P2Y12 antagonist, treatment initiation, and predictors of high on-treatment platelet reactivity in a “Real World” registry. *Thromb Res*, 2015, 135: 1093–1099.
36. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor.

- Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16: 1739-47.
37. Хаспекова. С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В., Наймушин Я.А., Сироткина О.В., Зайцева Н.О., Руда М.Я., Мазуров А.В. Средний объем тромбоцитов: взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем экспрессии гликопротеинов IIb-IIIa и Ib. *Биомед. Хим.*, 2014, 60: 94-108.
38. Мазуров А.В., Зюряев И.Т., Хаспекова С.Г., Якушкин В.В., Сироткина О.В., Руда М.Я. Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом. *Тер. Архив*, 2014, 86: 83-89.
39. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, Yakushkin VV, Sirotkina OV, Zaytseva NO, Ruda MYa, Panteleev MA, Mazurov AV. Relationships of glycoproteins IIb-IIIa and Ib content with mean platelet volume and their genetic polymorphisms. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25: 128-134.
40. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*, 1991, 338: 1409-1411.
41. Lai HM, Xu R, Yang YN, Ma YT, Li XM, Zhao Q, Chen QJ, Zhai H, Liu F, Chen BD. Association of mean platelet volume with angiographic thrombus burden and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85(Suppl 1): 724-733.
42. Wasilewski J, Desperak P, Hawranek M, Ci_lak A, Osadnik T, Pyka _ , Gawlita M, Bujak K, Niedziela J, Krawczyk M, G_sior M. Prognostic implications of mean platelet volume on short- and long-term outcomes among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A single-center large observational study. *Platelets*, 2016, 27: 452-458.
43. Eisen A, Bental T, Assali A, Kornowski R, Lev EI. Mean platelet volume as a predictor for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36: 469-474.
44. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J Thromb Haemost*, 2011, 9: 49-56.
45. Guthikonda S, Lev EI, Patel R, De Lao T, Bergeron AL, Dong JF, Kleiman NS. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 490-496.
46. Perl L, Lerman-Shivek H, Rechavia E, Vaduganathan M, Leshem-Lev D, Zemer-Wassercug N, Dadush O, Codner P, Bental T, Battler A, Kornowski R, Lev EI. Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 513-517.
47. Eisen A, Lerman-Shivek H, Perl L, Rechavia E, Leshem-Lev D, Zemer-Wassercug N, Dadush O, Kazum S, Codner P, Kornowski R, Lev EI. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40: 70-75.
48. Vaduganathan M, Zemer-Wassercug N, Rechavia E, Lerman-Shivek H, Perl L, Leshem-Lev D, Orvin K, Kornowski R, Lev EI. Relation between ticagrelor response and levels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40: 211-217.
49. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Caporale R, Fanelli A, Casola G, Balzi D, Barchielli A, Valente S, Giglioli C, Gensini GF, Abbate R. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost*, 2013, 109: 846-853.
50. Freynhofer MK, Iliev L, Bruno V, Rohla M, Egger F, Weiss TW, HЯbl W, Willheim M, Wojta J, Huber K. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. *Thromb Haemost*, 2017, 117: 923-933.
51. Trowbridge EA, Slater DN, Kishk YT, Woodcock BW, Martin JF. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost*, 1984, 52: 167-71.
52. Bath PM, Gladwin AM, Carden N, Martin JF. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 1994, 28: 1348-52.
53. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, Edmonds M, Martin JF, Erusalimsky JD. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes in Human Diabetes and Atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 802-807.
54. Sinzinger H, Virgolini I, Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res*, 1990, 57: 507-516.
55. Senaran H, Ileri M, Altinba_ A, Ko_ar A, Yetkin E, OztЯrk M, Karaaslan Y, Kirazli S. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*, 2001, 24: 405-408.