



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.1.006>

УДК 612.111.7:616-071-074]:616.127-005.8-036.864-085.273.55



Пронько Т.П.✉, Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Клинико-биохимические маркеры высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов в условиях применения клопидогрела в качестве средства лечения пациентов с инфарктом миокарда в период рубцевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, критические замечания – Снежицкий В.А.; статистическая обработка данных, редактирование – Копыцкий А.В.

Подана: 13.09.2023

Принята: 12.02.2024

Контакты: tanya_pronko@mail.ru

Резюме

Цель. Определить спектр наиболее информативных клинических и биохимических лабораторных тестов оценки высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ и НОРТ) при приеме клопидогрела пациентами с инфарктом миокарда (ИМ) в период рубцевания.

Материалы и методы. Обследовано 405 пациентов (322 мужчины и 83 женщины) с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, распределенных на три основные группы. Группу 1 составили пациенты с НОРТ – 63 человека, группу 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов – 273 человека, группу 3 – пациенты с ВОРТ – 69 человек. Выполнены агрегометрические исследования на агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации; общий анализ крови с определением тромбоцитарных индексов на гематологическом автоанализаторе Sysmex XS-500i (Япония), исследование растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 145 человек на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия). Оценивалась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) методом реовазографии на «Импекард-М» (Беларусь) у 334 человек. Исследования проводились на 28–30-е сутки развития ИМ.

Результаты. При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta = -0,24$, 95% ДИ: $-0,43 - -0,05$; $p = 0,014$); курение ($\beta = -2,34$, 95% ДИ: $-4,27 - -0,41$; $p = 0,018$); СОЭ ($\beta = 0,29$, 95% ДИ: $0,09 - 0,49$; $p = 0,0042$); количество лейкоцитов ($\beta = 1,24$, 95% ДИ: $0,23 - 2,23$; $p = 0,015$); количество тромбоцитов ($\beta = 0,06$, 95% ДИ: $0,03 - 0,08$; $p = 0,00003$); тромбокрит ($\beta = 66,0$, 95% ДИ: $38,6 - 93,4$; $p = 0,000003$); TRAP-test ($\beta = 0,41$, 95% ДИ: $0,35 - 0,47$; $p < 0,000001$). Для определения вероятности развития ВОРТ и НОРТ были построены уравнения бинарной регрессии с логит-функцией связи.

Заключение. Маркерами ВОРТ в период рубцевания ИМ являются ИМТ, значения спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, уровень фибриногена и ЭТ-1 (диагностическая чувствительность – 82,14%, диагностическая специфичность – 81,48%, точность – 81,62%, площадь под ROC-кривой – 0,913 (95% ДИ: 0,866–0,96) для данной модели). Маркерами НОРТ в период рубцевания ИМ являются пол, значения PLCR, значения спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, уровень фибриногена и С-реактивного белка (диагностическая чувствительность – 72,34%, диагностическая специфичность – 70,75%, точность классификации – 71,04%, площадь под ROC-кривой – 0,771 (95% ДИ: 0,696–0,846) для данной модели).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, реактивность тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, период рубцевания

Pronko T.✉, Snezhitskiy V., Kapytski A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Clinical and Biochemical Markers of High and Low Residual Platelet Reactivity in Clopidogrel Use as a Curative Treatment in Patients with Myocardial Infarction in Scarring Period

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, data collection, data analysis and interpretation, text writing, editing – Pronko T.; study concept and design, editing, critical remarks – Snezhitskiy V.; statistical data processing, editing – Kapytski A.

Submitted: 13.09.2023

Accepted: 12.02.2024

Contacts: tanya_pronko@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the range of the most informative clinical and biochemical laboratory tests for assessing high and low residual platelet reactivity (HRPR and LRPR) when taking clopidogrel in patients with myocardial infarction (MI) during the scarring period.

Materials and methods. A total of 405 patients (322 men and 83 women) with MI aged 31 to 74 years, categorized into three main groups, were examined. Group 1 consisted of 63 patients with LRPR, group 2 consisted of 273 patients with optimal platelet reactivity, and group 3 consisted of 69 patients with HRPR. Studies were carried out on the 28–30th day of MI and included the following tests: aggregometry on the Multiplate aggregometer (Germany) with several aggregation inducers; complete blood count and platelet indices on the Sysmex XS-500i hemoanalyzer, Japan; soluble CD40 ligand (sCD40L) and sP-selectin, von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 (ET-1) testing was performed in 145 subjects on the enzyme immunoassay analyzer Sunrise TECAN, Austria; endothelium-dependent vasodilation (EDVD) by rheovasography method on "Impekard-M" (Belarus) was performed in 334 subjects.



Results. The one-way linear regression analysis revealed the following factors independently affecting the ADP-test value: age ($\beta=-0.24$, 95% CI: $-0.43 - -0.05$; $p=0.014$); smoking ($\beta=-2.34$, 95% CI: $-4.27 - -0.41$; $p=0.018$); ESR ($\beta=0.29$, 95% CI: $0.09-0.49$; $p=0.0042$); white blood cell count ($\beta=1.24$, 95% CI: $0.23-2.23$; $p=0.015$); platelet count ($\beta=0.06$, 95% CI: $0.03-0.08$; $p=0.00003$); thrombocrit ($\beta=66.0$, 95% CI: $38.6-93.4$; $p=0.000003$); TRAP-test ($\beta=0.41$, 95% CI: $0.35-0.47$; $p<0.000001$). To determine the probability of HRPR and LRPR development, binary regression equations with logit link function were used.

Conclusion. HRPR markers are BMI, spontaneous platelet aggregation values, detected by TRAP-test, fibrinogen and ET-1 levels (sensitivity – 82.14%, specificity – 81.48%, accuracy – 81.62%, area under ROC curve – 0.913 (95% CI: 0.866–0.96) for this model). The LRPR markers are gender, PLCR values, values of spontaneous platelet aggregation, detected by TRAP-test, fibrinogen and C-reactive protein levels (sensitivity – 72.34%, specificity – 70.75%, classification accuracy – 71.04%, area under the ROC-curve – 0.771 (95% CI: 0.696–0.846) for this model).

Keywords: myocardial infarction, clopidogrel, platelet reactivity, platelet aggregation, scarring period

■ ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с европейскими рекомендациями двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) является краеугольным камнем терапии пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и включает использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и сильного ингибитора рецепторов P2RY12 тромбоцитов (prasugrela или ticagrelor), особенно если пациент подвергся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1]. В реальной клинической практике у нас в стране использование prasugrela и ticagrelor ограничено и чаще всего назначается клопидогрел; похожая ситуация и в Российской Федерации; согласно данным РЕКОРД-3, ticagrelor назначался в 14% [2]. Фармакодинамический ответ на клопидогрел изменчив, и пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) имеют повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как пациенты с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (НОРТ) имеют повышенный риск кровотечений [3]. Большинство исследований по оценке влияния ВОРТ и НОРТ на прогноз заболевания проведены у пациентов в острый период инфаркта миокарда (ИМ) [4–6]. При этом выявлена изменчивость ответа на клопидогрел в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ) [7–10]. Механизмы индивидуальной реактивности тромбоцитов многогранны и обусловлены сочетанием биологических, клинических, генетических и фармакологических факторов [11]. Следует иметь в виду, что в разные сроки инфаркта миокарда на реактивность тромбоцитов могут оказывать влияние разные факторы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить спектр наиболее информативных клинических и биохимических лабораторных тестов оценки ВОРТ и НОРТ при приеме клопидогрела пациентами с ИМ в период рубцевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 405 пациентов (322 мужчины и 83 женщины) с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, распределенных на три основные группы в зависимости от наличия ВОРТ или НОРТ. Группу 1 составили пациенты с НОРТ – 63 человека (15,6%), группу 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов – 273 человека (67,4%), группу 3 – пациенты с ВОРТ – 69 человек (17,0%). Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из них 327 пациентов с Q-ИМ и 78 с не-Q-ИМ, 30 человек (7,4%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 99 человек (24,4%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного ЧКВ, 242 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,4%) были пролечены консервативно.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13.01.2016.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более 2-дневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК (75 мг/сутки), клопидогрел (нагрузочная доза – 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин (нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг), бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводились на 28–30-е сутки от начала развития ИМ.

Биохимический анализ крови (определение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, содержание глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, электролитов, общего холестерина, триглицеридов, С-реактивного белка (СРБ)) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай).

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов, P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов – проводили цитопроточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Оценку агрегации тромбоцитов проводили по технологии мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Использовали



аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, пептид – активатор тромбин-рецепторов (Trap-6) – для оценки потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Недостаточный эффект клопидогрела в виде ВОПТ устанавливался по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U, чрезмерный эффект клопидогрела в виде НОПТ определялся по данным ADP-test при значении AUC ниже 19 U [6, 12].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L), sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 (ЭТ-1) выполнено у 145 человек при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия) с применением наборов Fine Biotech (Китай).

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) у 334 человек. В качестве информативной реографической величины оценивалось относительное изменение максимальной скорости кровотока, вызванное реактивной гиперемией на 60-й секунде, – $\Delta dz/dt$, при $\Delta dz/dt > 12\%$ – ЭЗВД не нарушена [13].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы STATISTICA 10.0, для регрессионного и ROC-анализа использовался язык программирования «R» с пакетами расширений «ROCR» и «pROC». Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса). Три независимые группы сравнивали с применением непараметрического ANOVA по Краскелу – Уоллису с последующим апостериорным сравнением по критерию Данна (с поправкой Бонферрони для р-значений). Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и более независимыми группами использовался критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йейтса. Проводились непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, однофакторный регрессионный анализ для оценки влияния отдельных предикторов на числовое значение ADP-test с указанием коэффициента регрессии β . Оценка влияния совокупности предикторов на бинарную зависимую переменную проводилась с помощью модели логистической регрессии. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с различным ответом на клопидогрел в период рубцевания ИМ.

Как видно из табл. 1, пациенты с разным ответом на клопидогрел на 28–30-е сутки ИМ отличались по количеству курящих лиц, количеству тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови, значениям PCT, TRAP-test, уровню ЭТ-1. При попарном сравнении показателей между группами выявлено, что у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 были выше количество тромбоцитов ($p=0,015$), значения PCT ($p=0,002$) и TRAP-test ($p<0,01$) и уровень ЭТ-1 ($p=0,031$). У пациентов группы 1 по сравнению

Таблица 1
Характеристика пациентов с различным ответом на клопидогрел на 28–30-е сутки ИМ
Table 1
Characteristics of patients with different responses to clopidogrel on days 28–30 of MI

Показатели	Группа 1, НОРТ n=63	Группа 2, ОРТ n=273	Группа 3, ВОРТ n=69	Статистика критерия Н Краскела – Уоллиса или χ^2 , p
Возраст, лет	60,0 [52,0; 68,0]	58,0 [52,0; 65,0]	58,0 [50,0; 61,0]	5,6; p=0,06
Мужчины/женщины, n (%)	47 (74,6%) / 16 (25,4%)	218 (79,9%) / 55 (20,1%)	57 (82,6%) / 12 (17,4%)	1,3; p=0,51
АГ, n (%)	62 (98,4%)	264 (96,7%)	66 (95,7%)	0,8; p=0,7
Продолжительность АГ, лет	5,0 [1,0; 12,0]	5,0 [1,0; 15,0]	5,0 [1,0; 10,0]	0,8; p=0,7
Продолжительность ИБС, лет	0,1 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	1,6; p=0,44
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (11,1%)	43 (15,8%)	12 (17,4%)	1,3; p=0,6
Сахарный диабет, n (%)	8 (12,7%)	35 (12,8%)	9 (13,0%)	0,004; p=0,99
Отягощенная наследственность, n (%)	36 (57,1%)	166 (60,8%)	33 (47,8%)	3,8; p=0,15
Количество имплантированных стентов	1,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,8; p=0,7
Курение, n (%)	34 (54,0%)*	179 (65,6%)	53 (76,8%)	7,6; p=0,023
Продолжительность курения, лет	29,5 [24,0; 40,0]	31,0 [20,0; 40,0]	30,0 [20,0; 38,0]	0,35; p=0,8
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [15,0; 25,0]	20,0 [10,0; 20,0]	3,7; p=0,15
Индекс массы тела, кг/м ²	27,5 [25,8; 31,8]	28,7 [25,2; 30,6]	28,4 [25,6; 31,4]	1,6; p=0,46
Окружность талии, см	100,0 [93,0; 106,0]	98,0 [92,0; 105,0]	100,0 [94,0; 106,0]	2,8; p=0,25
Лица с ожирением	21 (33,3%)	84 (30,8%)	27 (39,1%)	1,8; p=0,4
Общий холестерин, ммоль/л	3,7 [3,3; 4,5]	3,7 [3,2; 4,4]	3,8 [3,4; 4,7]	2,4; p=0,3
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [74,0; 97,0]	86,0 [78,0; 99,0]	92,0 [80,0; 99,0]	2,4; p=0,3
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	79,0 [69,0; 88,0]	81,0 [68,0; 92,0]	81,0 [71,0; 91,0]	0,4; p=0,82
Лейкоциты, ×10⁹/л	7,0 [5,6; 7,8]*	7,4 [6,2; 8,8]	7,7 [6,9; 8,8]	7,5; p=0,024
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,6 [4,2; 5,0]	4,7 [4,3; 5,0]	4,7 [4,4; 5,0]	0,6; p=0,7
Гемоглобин, г/л	142,0 [120,5; 151,0]	144,5 [133,0; 153,0]	145,0 [134,0; 150,0]	2,2; p=0,32
Тромбоциты, ×10⁹/л	243,5 [201,5; 287,5]*	245,0 [208,0; 295,0]	292,0 [246,0; 329,0]*	14,5; p=0,0007
MPV, фл	10,2 [9,8; 10,7]	10,4 [9,9; 11,2]	10,3 [9,7; 11,0]	2,9; p=0,24
PDW, %	10,8 [10,1; 11,8]	11,5 [10,4; 12,7]	11,3 [10,0; 12,4]	3,7; p=0,16
PCT, %	0,25 [0,20; 0,30]***	0,26 [0,23; 0,30]	0,31 [0,26; 0,35]**	16,4; p=0,0003
P-LCR, %	25,3 [21,7; 30,5]	28,0 [23,2; 34,2]	27,3 [21,7; 32,2]	4,0; p=0,13
СО ₂ , мм/ч	17,0 [12,0; 24,0]	16,0 [11,0; 24,0]	20,0 [14,0; 25,0]	3,6; p=0,16
TRAP-test, U	73,0 [54,0; 94,0]*****	87,0 [73,0; 101,0]##	115,0 [104,0; 126,0]**	89,3; p<0,001



Окончание таблицы 1

Показатели	Группа 1, НОРТ n=63	Группа 2, ОРТ n=273	Группа 3, ВОРТ n=69	Статистика критерия Н Краскела – Уоллиса или χ^2 , p
Эндотелин-1, нг/л	3,9 [2,2; 5,9]	3,5 [2,4; 4,9]	5,1 [3,6; 8,1]*	6,9; p=0,032
Фактор Виллебранда, мкг/л	179,5 [128,7; 203,2]	165,8 [134,4; 199,2]	178,4 [137,1; 196,9]	0,4; p=0,8
CD40L, нг/л	165,0 [146,6; 179,0]	157,6 [124,9; 180,8]	164,2 [109,5; 188,6]	0,8; p=0,7
P-селектин, мкг/л	2,2 [1,6; 2,9]	1,6 [1,4; 2,8]	1,5 [1,3; 2,6]	5,1; p=0,08
СРБ, мг/л	3,6 [1,7; 6,7]	3,0 [1,0; 6,0]	3,0 [1,0; 5,4]	1,2; p=0,54
Фибриноген, г/л	4,1 [3,2; 5,6]	4,3 [3,6; 5,2]	4,8 [3,9; 5,4]	4,2; p=0,12
ЭЗВД, %	-0,3 [-13,9; 8,3]	-0,4 [-13,3; 17,0]	1,8 [-10,2; 13,6]	0,6; p=0,8

Примечания: * статистически значимые различия между группами 1 и 2, где ** p<0,01; * статистически значимые различия между группами 1 и 3, где * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; **** p<0,00001; * статистически значимые различия между группами 2 и 3, где * p<0,05; ** p<0,01; АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT – тромбокрит, P-LCR – процент объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, CD40L – растворимый лиганд CD40, СРБ – С-реактивный белок, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

с пациентами группы 2 были ниже значения TRAP-test (p=0,0011), а по сравнению с контингентом пациентов группы 3 реже встречались курящие лица ($\chi^2=6,7$, p=0,03), были ниже количество тромбоцитов (p=0,019) и лейкоцитов (p=0,023), значения PCT (p=0,0003) и TRAP-test (p<0,00001).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлены слабые ассоциации между значениями ADP-test и возрастом ($R_s=-0,12$; p=0,021), наличием курения ($R_s=0,13$; p=0,012), СОЭ ($R_s=0,14$; p=0,011), количеством тромбоцитов ($R_s=0,23$; p=0,000035), лейкоцитов ($R_s=0,17$; p=0,0021), PCT ($R_s=0,25$; p=0,000006), уровнем фибриногена ($R_s=0,14$; p=0,008), ЭТ-1 ($R_s=0,26$; p=0,0019) и средней силы связи между значениями ADP-test и TRAP-test ($R_s=0,53$; p<0,000001).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta=-0,24$, 95% ДИ: -0,43 – -0,05; p=0,014); курение ($\beta=-2,34$, 95% ДИ: -4,27 – -0,41; p=0,018);

Таблица 2
Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели определения вероятности развития ВОРТ
Table 2
Estimates of regression model coefficients and predictors odds ratios in the model for probability values determination for HRPR development

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	-16,4611	0,000	–	–
ИМТ (v1)	0,1491	0,002	1,1608	1,0622–1,2810
TRAP-test (v2)	0,0889	0,000	1,0930	1,0689–1,1226
Фибриноген (v3)	0,4094	0,005	1,5059	1,1470–2,0358
Эндотелин-1 (v4)	0,2008	0,003	1,2224	1,0752–1,4006

СОЭ ($\beta=0,29$, 95% ДИ: 0,09–0,49; $p=0,0042$); количество лейкоцитов ($\beta=1,24$, 95% ДИ: 0,23–2,23; $p=0,015$); количество тромбоцитов ($\beta=0,06$, 95% ДИ: 0,03–0,08; $p=0,00003$); РСТ ($\beta=66,0$, 95% ДИ: 38,6–93,4; $p=0,000003$); TRAP-test ($\beta=0,41$, 95% ДИ: 0,35–0,47; $p<0,000001$).

Для определения вероятности развития ВОРТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 136 пациентов. В табл. 2 представлена оценка параметров модели.

Вероятность ВОРТ (p) согласно модели для данного пациента находится следующим образом:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии, согласно табл. 2, имеющий вид:

$$z = -16,4611 + 0,1491 \cdot v_1 + 0,0889 \cdot v_2 + 0,4094 \cdot v_3 + 0,2008 \cdot v_4;$$

$\exp$ – экспонента.

Если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p_0=0,5152$), то пациента относят к группе с ВОРТ, в противном случае – к группе без ВОРТ. Для выбора пороговой вероятности был проведен ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между чувствительностью и специфичностью.

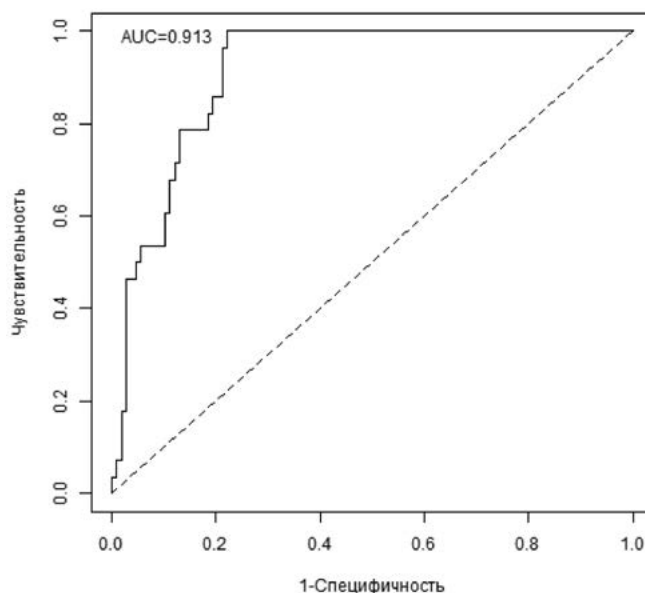


Рис. 1. ROC-кривая модели для определения ВОРТ; AUC – площадь под ROC-кривой
Fig. 1. ROC-curve model for HRPD determination; AUC – Area under Curve



Таблица 3

Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели определения вероятности развития НОПТ

Table 3

Estimates of regression model coefficients and predictors odds ratios in the model for probability values determination for LRPR development

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	5,5763	0,000	–	–
Мужской пол (v1)	–0,7218	0,007	0,4859	0,2848–0,8171
PLCR (v2)	–0,0559	0,000	0,9456	0,9160–0,9751
СРБ (v3)	0,0233	0,005	1,0236	1,0080–1,0427
TRAP-test (v4)	–0,0357	0,000	0,9649	0,9560–0,9733
Фибриноген (v5)	–0,1406	0,043	0,8688	0,7455–0,9854

При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: диагностическая чувствительность – 82,14%, диагностическая специфичность – 81,48%, точность – 81,62%, площадь под ROC-кривой – 0,913 (95% ДИ: 0,866–0,96).

ROC-кривая модели имеет вид, представленный на рис. 1.

Для определения вероятности развития НОПТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей было построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 259 пациентов. В табл. 3 представлены оценки параметров модели.

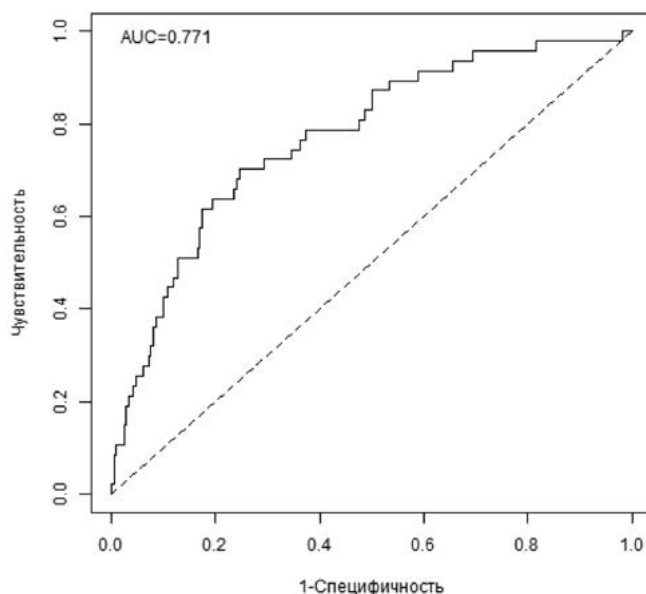


Рис. 2. ROC-кривая модели для определения НОПТ; AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 2. ROC-curve model LRPR determination; AUC – Area under Curve

Вероятность НОРТ (P) для данного пациента находится следующим образом:

$$P = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии, согласно табл. 3, имеющий вид:

$$z = 5,5763 - 0,7218 \cdot v_1 - 0,0559 \cdot v_2 + 0,0233 \cdot v_3 - 0,0357 \cdot v_4 - 0,1406 \cdot v_5;$$

$\exp$ – экспонента.

Если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p_0=0,5276$), то пациента относят к группе с НОРТ, в противном случае – к группе без НОРТ. Для выбора пороговой вероятности был проведен ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между показателями чувствительности и специфичности. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: диагностическая чувствительность – 72,34%, диагностическая специфичность – 70,75%, точность классификации – 71,04%, площадь под ROC-кривой – 0,771 (95% ДИ: 0,696–0,846). ROC-кривая данной модели имеет вид, представленный на рис. 2.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, у пациентов с ИМ к началу периода рубцевания частота ВОРТ на клопидогрел колеблется от 26,3–27,0% [14, 15] до 40,0% [16, 17], что выше по сравнению с установленными нами данными – 17,0%. Частота НОРТ в данный период 8,8% [17], что ниже по сравнению с нашими данными – 15,5%.

По полученным нами данным, пациенты с разным ответом на клопидогрел на 28–30-е сутки ИМ отличались по количеству курящих лиц, количеству тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови, значениям PCT, TRAP-test, уровню ЭТ-1. Однако в модель для определения ВОРТ вошли такие показатели, как ИМТ, TRAP-test, фибриноген и ЭТ-1. В модель для определения НОРТ – пол, PLCR, СРБ, TRAP-test, фибриноген. Значения TRAP-test и уровень фибриногена с разными знаками вошли как в модель ВОРТ, так и НОРТ.

Работы отдельных авторов демонстрируют связь более высокого ИМТ с повышенной реактивностью тромбоцитов и более высокой распространенностью ВОРТ у пациентов с ИМ, получавших клопидогрел в течение 30–90 суток от начала ИМ [18], есть работы, авторами которых показана связь повышенных значений ИМТ с ВОРТ к клопидогрелу при разных формах ИБС [19], есть работы, в которых связи между значениями ИМТ и ВОРТ на клопидогрел обнаружено не было [20]. В нашем исследовании значения ИМТ с положительным знаком вошли в модель для прогнозирования ВОРТ.

TRAP-test – тест с использованием реагента TRAP (пептид, активирующий рецептор тромбина, является мощным агонистом, который имитирует действие тромбина, активирующего тромбоциты в качестве индуктора), позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации, так как его результаты не зависят от принимаемых антиагрегационных препаратов [12, 21]. По нашим данным, значения TRAP-test достоверно отличались между группами с разным ответом на клопидогрел и данный показатель с разными знаками вошел в модель прогнозирования ВОРТ



и НОПТ. Согласно полученным нами данным, у пациентов к 28–30 суткам ИМ значения TRAP-test сохраняются повышенными по сравнению с данными 1–2 суток, что свидетельствует о высоком агрегационном потенциале тромбоцитов в данный период [9, 10], тогда как более низкие значения TRAP-test ассоциируются с высоким риском кровотечений у пациентов с ИМ [22].

Фибриноген является одним из факторов свертывания крови, с одной стороны, и реактантом острой фазы – с другой [23]. Высокий уровень фибриногена у пациентов с ОКС связан с ВОПТ и может быть независимым фактором риска ВОПТ [24, 25]. По нашим данным, уровень фибриногена с разными знаками вошел в модели прогнозирования ВОПТ и НОПТ.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид, продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов, является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. ЭТ-1 также обладает другими свойствами – высвобождение гормонов (например, альдостерона и пролактина), митогенез, адгезия нейтрофилов и, возможно, активация тромбоцитов [26, 27]. В литературе имеется противоречивая информация, показывающая, что ЭТ-1 ингибирует, активирует или даже не оказывает никакого влияния на активацию тромбоцитов [26–29]. У пациентов с ИМ длительно сохраняющийся повышенный уровень ЭТ-1 является маркером неблагоприятного прогноза [30], а у пациентов с ОКС после ЧКВ – предиктором тромбоза стента [31]. Выполненные нами исследования показали, что наиболее высокие значения ЭТ-1 были у пациентов с недостаточной эффективностью клопидогрела, и данный показатель вошел в модель прогнозирования ВОПТ.

Количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы используются как для оценки риска тромбозов, так и для оценки риска кровотечений. P-LCR – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, высокие значения PLC-R ($\geq 31,8\%$) связаны с более высоким уровнем смертности в течение 2 лет наблюдения у пациентов с Q-ИМ и non-Q-ИМ, перенесших ЧКВ [32]. Также было показано, что крупные тромбоциты ассоциированы с недостаточной эффективностью ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у пациентов после ЧКВ [33]. В выполненной нами работе значения P-LCR со знаком минус вошли в модель для прогнозирования НОПТ.

О влиянии пола на эффективность клопидогрела получены разноречивые данные [34, 35]. Однако есть исследования, в которых показано, что у женщин терапия ингибиторами рецепторов P2RY12 тромбоцитов увеличивает риск кровотечений [36–39]. По результатам нашего исследования, принадлежность к мужскому полу снижает риск развития НОПТ, а принадлежность к женскому полу увеличивает, что может быть одним из объяснений описанных выше результатов.

C-реактивный белок (СРБ) – мультифункциональный белок острой фазы, являющийся наиболее специфичным и чувствительным лабораторным индикатором воспаления и некроза [40]. Согласно данным литературы, в острый период ИМ ВОПТ на клопидогрел ассоциирована с повышенным содержанием СРБ [41, 42]. В нашей работе исследованы пациенты в период рубцевания, в исследуемых группах медианы значений СРБ были в пределах 3–3,6 мг/л, достоверных различий между группами с разным ответом на клопидогрел получено не было. Однако значения содержания СРБ вошли в модель для прогнозирования НОПТ. Возможно, данные результаты можно объяснить связью системного воспаления и дисфункции эндотелия с активностью тромбоцитов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период рубцевания ИМ выявлено 15,6% пациентов с чрезмерным ответом на клопидогрел и 17,0% с недостаточным ответом на клопидогрел.

Маркерами ВОРТ в период рубцевания ИМ являются ИМТ, значения спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test; уровень фибриногена и ЭТ-1 (диагностическая чувствительность – 82,14%, диагностическая специфичность – 81,48%, точность – 81,62%, площадь под ROC-кривой – 0,913 (95% ДИ: 0,866–0,96) для данной модели).

Маркерами НОРТ в период рубцевания ИМ являются: пол, значения PLCR, значения спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, уровень фибриногена и СРБ (диагностическая чувствительность – 72,34%, диагностическая специфичность – 70,75%, точность классификации – 71,04%, площадь под ROC-кривой – 0,771 (95% ДИ: 0,696–0,846) для данной модели).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
2. Barbarash O., Kashtalap V. Dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. Results of real clinical practice. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(10):127–135. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-127-135. (in Russian)
3. Thomas M.R., Storey R.F. Clinical significance of residual platelet reactivity in patients treated with platelet P2Y₁₂ inhibitors. *Vascul Pharmacol*. 2016;84:25–27. doi: 10.1016/j.vph.2016.05.010.
4. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. et al. 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(27):1762–1771. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104.
5. Deharo P., Cuisset T. Monitoring platelet function: what have we learned from randomized clinical trials? *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):621–629. doi: 10.21037/cdt.2018.10.10.
6. Ostrowska M., Kubica J., Adamski P. et al. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:176. doi: 10.3389/fcvm.2019.00176.
7. Cuisset T., Quilici J., Loosveld M. et al. Comparison between initial and chronic response to clopidogrel therapy after coronary stenting for acute coronary syndrome and influence on clinical outcomes. *Am Heart J*. 2012;164(3):327–333. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.020.
8. Alfredsson J., Swahn E., Gustafsson K.M. et al. Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Platelets*. 2019;30(5):572–578. doi: 10.1080/09537104.2018.1479519.
9. Pronko T.P. Features of platelet hemostasis in patients with different sensitivity to antiplatelet therapy at different times of Q-myocardial infarction. *Recept*. 2022;25(4):522–532. (in Russian)
10. Pronko T., Snezhickij V., Kopyckij A. High residual platelet reactivity in patients with non-Q myocardial infarction. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2022;20(2):152–158. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-152-158. (in Russian)
11. Lukjanec K., Chelini I., Shishkin A. et al. Resistance to antiplatelet drugs: mechanisms, role of comorbidity and other clinical factors. *Kardiologija v Belarusi*. 2021;13(5):815–826. doi: 10.34883/Pl.2021.13.5.014. (in Russian)
12. Calatzis A., Loret R., Spannagl M. *Multiplate platelet function analysis – application and interpretation*. Verum Diagnostica GmbH. 2007:35 p.
13. Polonetskii L., Shantsilo E., Lakhan'ko L. Study of the vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis. *Meditsinskaya panorama*. 2005;7:40–43. (in Russian)
14. Codner P., Vaduganathan M., Rechavia E. et al. Clopidogrel response up to six months after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):321–325. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.029.
15. Saucedo J.F., Angiolillo D.J., De Raad R. et al. Decrease in high on-treatment platelet reactivity (HPR) prevalence on switching from clopidogrel to prasugrel: insights from the switching anti-platelet (SWAP) study. *Thromb Haemost*. 2013;109(2):347–355. doi: 10.1160/TH12-06-0378.
16. Nagashima Z., Tsukahara K., Morita S. et al. Platelet reactivity in the early and late phases of acute coronary syndromes according to cytochrome P450 2C19 phenotypes. *J Cardiol*. 2013;62(3):158–164. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.03.006.
17. Ferreira J.L., Vivas D., De La Hera J.M. et al. High and low on-treatment platelet reactivity to P2Y₁₂ inhibitors in a contemporary cohort of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2019;175:95–101. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.021.
18. Nardin M., Verdoia M., Sartori C. et al. Body Mass Index and Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel or Ticagrelor. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(4):364–70. doi: 10.1097/FJC.0000000000000288.
19. Bobescu E., Covaci A., Rus H. et al. Low Response to Clopidogrel in Coronary Artery Disease. *Am J Ther*. 2020;27(2):e133–e141. doi: 10.1097/MJT.00000000000001099.
20. Gaglia M.A., Torguson R., Pakala R. et al. Relation of body mass index to on-treatment (clopidogrel + aspirin) platelet reactivity. *Am J Cardiol*. 2011;108:766–771. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.029.
21. Olivier C.B., Diehl P., Schnabel K. et al. Third generation P2Y₁₂ antagonists inhibit platelet aggregation more effectively than clopidogrel in a myocardial infarction registry. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):266–272. doi: 10.1160/TH13-06-0508.



22. Malek L.A., Klopotoski M., Spiewak M. et al. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;20:553–558. doi: 10.1177/1076029612474715.
23. Luyendyk J.P., Schoenecker J.G., Flick M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511–520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
24. Biolik G., Gajniak D., Kubicz M. et al. The Influence of Inflammation on Fibrinogen Turnover and Redistribution of the Hemostatic Balance to a Prothrombotic State in High On-Treatment Platelet Reactivity-Dual Poor Responder (HTPR-DPR) Patients. *Mediators Inflamm*. 2019;3767128. doi: 10.1155/2019/3767128.
25. Yao Y., Li X., Wang Z. et al. The impact of high on-treatment platelet reactivity and fibrinogen levels on ischemic events in patients with ST elevation myocardial infarction: a prospective observational study. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(2):461–472. doi: 10.1007/s11096-022-01525-1.
26. Jagroop I.A., Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P. Endothelin-1 and human platelets. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3(4):393–399. doi: 10.2174/157016105774329453.
27. Samodova A., Dobrodeeva L. The ratio of the content of the extracellular pool of signaling molecules and the activity of intercellular blood contacts in normal and pathological conditions. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):456–463. doi: 10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-456-463. (in Russian)
28. Joseph R., Scicli A.G., Han E. et al. Endothelin-1 and human platelet activity. *Thromb Res*. 1991;61(5–6):529–356. doi: 10.1016/0049-3848(91)90160-x.
29. Malmström R.E., Settergren M., Pernow J. Endothelin attenuates endothelium-dependent platelet inhibition in man. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;198(4):441–448. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02062.x.
30. Alieva A., Chirkova N., Pinchuk T., Andreeva O., Pivovarov V. Endothelins and cardiovascular pathology. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;11(115):83–87. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87. (in Russian)
31. Chen Y., Li J.X., Song Y. et al. Plasma big endothelin-1 and stent thrombosis: An observational study in patients undergoing percutaneous coronary intervention in China. *Thromb Res*. 2017;159:5–12. doi: 10.1016/j.thromres.2017.09.013.
32. Rechciński T., Jasińska A., Foryś J. et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2013;20(5):491–498. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
33. Kim Y.G., Suh J.W., Yoon C.H. et al. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(5):445–453. doi: 10.5551/jat.20156.
34. Di Giosia P., Passacualle G., Petrarca M. et al. Gender differences in cardiovascular prophylaxis: Focus on antiplatelet treatment. *Pharmacol Res*. 2017;119:36–47. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.025.
35. Gasperi V., Catani M.V., Savini I. Platelet Responses in Cardiovascular Disease: Sex-Related Differences in Nutritional and Pharmacological Interventions. *Cardiovasc Ther*. 2020;2342837. doi: 10.1155/2020/2342837.
36. Wang T.Y., Angiolillo D.J., Cushman M. et al. Platelet biology and response to antiplatelet therapy in women: implications for the development and use of antiplatelet pharmacotherapies for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):891–900. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.075.
37. Cuisset T., Grosdidier C., Loundou A.D. et al. Clinical implications of very low on-treatment platelet reactivity in patients treated with thienopyridine: the POBA study (predictor of bleedings with antiplatelet drugs). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(8):854–863. doi: 10.1016/j.jcin.2013.04.009.
38. Grodecki K., Huczek Z., Scisło P. et al. Gender-related differences in post-discharge bleeding among patients with acute coronary syndrome on dual antiplatelet therapy: A BleMACS sub-study. *Thromb Res*. 2018;168:156–163. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.022.
39. Holm A., Swahn E., Sederholm Lawesson S. et al. Sex differences in platelet reactivity in patients with myocardial infarction treated with triple antiplatelet therapy—results from assessing platelet activity in coronary heart disease (APACHE). *Platelets*. 2020;32(4):524–532. doi: 10.1080/09537104.2020.1771550.
40. Velkov V. C-reactive protein – structure, function, methods of determination, clinical significance. *Laboratornaya meditsina*. 2006;8:1–7. (in Russian)
41. Jiang Z., Zhang R., Sun M. et al. Effect of clopidogrel vs ticagrelor on platelet aggregation and inflammation markers after PCI for STEMI. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(12):1606–1612. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.024.
42. Jiang H., Wang H., Liang B. et al. Prognostic implication of systemic inflammatory state on antiplatelet effect in patients after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2021;100(37):e27214. doi: 10.1097/MD.00000000000027214.