



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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Детерминанты высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты в 1–2-е сутки инфаркта миокарда

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.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Этическое заявление: исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Подана: 05.02.2024

Принята: 08.04.2024

Контакты: tanya_pronko@mail.ru

Резюме

Цель. Определение клинических и лабораторных факторов, влияющих на высокую и низкую остаточную реактивность тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов в 1–2-е сутки инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. Обследовано 405 пациентов с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, 322 мужчины и 83 женщины. Группа 1 – пациенты с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (НОРТ) – 79 человек, группа 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) – 220 человек, группа 3 – пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) – 106 человек. Проводили агрегометрию на агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации, общий анализ крови и исследование тромбоцитарных индексов – на гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония. Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и sP-селектина выполнено у 140 пациентов, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 150 человек на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN, Австрия. Все исследования проводились при поступлении в стационар в 1–2-е сутки ИМ.

Результаты. При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ASPI-test: количество тромбоцитов ($\beta=0,07$, 95% ДИ 0,04–0,11; $p=0,00003$); тромбокрит ($\beta=55,9$, 95% ДИ 12,8–98,9; $p=0,011$); TRAP-test ($\beta=0,32$, 95% ДИ 0,24–0,4; $p=0,00000$); фибриноген ($\beta=2,45$, 95% ДИ 0,29–4,6; $p=0,026$); CD40L ($\beta=0,09$, 95% ДИ 0,058–0,125; $p=0,00000$); sP-селектин ($\beta=2,9$, 95% ДИ 0,95–4,87; $p=0,0037$); эндотелин-1 ($\beta=1,38$, 95% ДИ 0,47–22,9; $p=0,0032$); ФВ ($\beta=0,13$, 95% ДИ 0,08–0,18; $p=0,000001$). Для определения вероятности развития ВОРТ построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 137 пациентов, куда вошли следующие показатели: пол, содержание глюкозы при поступлении, С-реактивного белка (СРБ),

CD40L, эндотелина-1, значения TRAP-test. При пороге отсечения по вероятности $p_0=0,4588$, чувствительность – 80,5%, специфичность – 80,2%, точность классификации – 80,3%, площадь под ROC-кривой – 0,853 (95% ДИ 0,782–0,923). Для определения вероятности развития НОРТ также построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 133 пациентов, куда вошли следующие показатели: пол, значения среднего объема тромбоцитов (MPV) и TRAP-test, содержание фибриногена, СРБ, CD40L. При пороге отсечения по вероятности $p_0=0,5546$, чувствительность – 75,0%, специфичность – 75,2%, точность классификации – 75,2%, площадь под ROC-кривой – 0,838 (95% ДИ 0,759–0,916).

Заключение. В 1–2-е сутки ИМ выявлено 19,5% пациентов с чрезмерным ответом на АСК и 26,2% с недостаточным ответом на АСК. Детерминантами ВОРТ к АСК являются мужской пол, уровень глюкозы при поступлении, значения TRAP-test, содержание СРБ, CD40L и эндотелина-1. Детерминантами НОРТ к АСК являются женский пол, значения MPV, TRAP-test, содержание СРБ, фибриногена и CD40L.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, высокая и низкая остаточная реактивность тромбоцитов, агрегометрия

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

Determinants of High and Low Platelet Residual Reactivity When Taking Acetylsalicylic Acid on Day 1–2 of Myocardial Infarction

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Funding: the study was performed without external funding.

Ethics statement: the study was approved by the local ethics committee.

Submitted: 05.02.2024

Accepted: 08.04.2024

Contacts: tanya_pronko@mail.ru

Abstract

Purpose. Determine clinical and laboratory factors influencing high and low residual platelet reactivity when taking acetylsalicylic acid (ASA) as part of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients on days 1–2 of myocardial infarction (MI).

Materials and methods. 405 patients with MI aged from 31 to 74 years, 322 men and 83 women, were examined. Group 1 – patients with low residual platelet reactivity (LRPR) – 79 people, group 2 – patients with optimal platelet reactivity (OPR) – 220 people, group 3 – patients with high residual platelet reactivity (HRPR) – 106 people. Aggregometry was carried out on a Multiplate aggregometer (Germany) with several aggregation inducers, a blood test and a study of platelet indices were carried out on a Sysmex XS-500i hemoanalyzer, Japan. The study of the level of soluble CD40 ligand (sCD40L) and sP-selectin was performed in 140 patients, von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 –



in 150 people using the Sunrise TECAN enzyme immunoassay analyzer, Austria. All studies were carried out upon admission to the hospital on days 1-2 of myocardial infarction.

Results. When conducting a univariate linear regression analysis, the following factors were identified that independently influenced the ASPI-test value: platelet count ($\beta=0.07$, 95% CI: 0.04–0.11; $p=0.00003$); platelet crit ($\beta=55.9$, 95% CI: 12.8–98.9; $p=0.011$); TRAP-test ($\beta=0.32$, 95% CI: 0.24–0.4; $p=0.00000$); fibrinogen ($\beta=2.45$, 95% CI: 0.29–4.6; $p=0.026$); CD40L ($\beta=0.09$, 95% CI: 0.058–0.125; $p=0.00000$); sP-selectin ($\beta=2.9$, 95% CI: 0.95–4.87; $p=0.0037$); endothelin-1 ($\beta=1.38$, 95% CI: 0.47–22.9; $p=0.0032$); VWF ($\beta=0.13$, 95% CI: 0.08–0.18; $p=0.000001$). A binary logistic regression model constructed based on observational data of 137 patients to determine the probability of HRPR developing, which included the following indicators: gender, glucose levels on admission, C-reactive protein (CRP), CD40L, endothelin-1, TRAP-test values. With a probability cutoff $p_0=0.4588$, sensitivity – 80.5%, specificity – 80.2%, classification accuracy – 80.3%, area under the ROC curve – 0.853 (95% CI: 0.782–0.923). A binary logistic regression model constructed based on observational data of 133 patients to determine the probability of LRPR developing, which included the following indicators: gender, mean platelet volume (MPV) and TRAP-test values, fibrinogen, CRP and CD40L levels. With a probability cutoff $p_0=0.5546$, sensitivity – 75.0%, specificity – 75.2%, classification accuracy – 75.2%, area under the ROC curve – 0.838 (95% CI: 0.759–0.916).

Conclusion. On days 1-2 of MI, 19.5% of patients with an excessive response to ASA and 26.2% with an insufficient response to ASA were identified. The determinants of HRPR to ASA are male gender, glucose level on admission, TRAP-test values, CRP, CD40L and endothelin-1 levels. Determinants of LRPR to ASA are female gender, MPV and TRAP-test values, CRP, fibrinogen and CD40L levels.

Keywords: myocardial infarction, acetylsalicylic acid, high and low residual platelet reactivity, aggregometry

■ ВВЕДЕНИЕ

Предыдущие исследования показали, что реактивность тромбоцитов может быть использована для стратификации риска тромботических и/или геморрагических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) [1]. Крайне важно назначать антитромбоцитарные препараты индивидуально, чтобы достичь оптимального терапевтического эффекта. Этот подход, известный как прецизионная медицина, может быть достигнут за счет совокупного учета генетического профиля пациента (фармакогеномики), клинических характеристик, сопутствующих взаимодействующих лекарственных препаратов и факторов образа жизни [1]. В качестве альтернативы пациенты могут быть фенотипически стратифицированы с использованием функциональных анализов, которые непосредственно оценивают чувствительность к лекарственным средствам, что теоретически позволяет избежать необходимости учета для всех факторов, которые могут влиять на эффективность лекарственного средства. Более того, поскольку ацетилсалициловая кислота (АСК) составляет половину ДАТТ, стандартизация его терапевтической эффективности среди пациентов является важнейшей целью, которую еще предстоит достичь.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клинических и лабораторных факторов, влияющих на высокую и низкую остаточную реактивность тромбоцитов (ВОРТ и НОРТ) при приеме АСК в составе ДАТТ у пациентов в 1–2-е сутки ИМ.

■ 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 с чрезмерным ответом на АСК – 79 человек (19,5%), группу 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) с достаточным ответом на АСК – 220 человек (54,3%), группу 3 – пациенты с ВОРТ с недостаточным ответом на АСК – 106 человек (26,2%). Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра. 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 при поступлении в стационар в 1–2-е сутки ИМ.

Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (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 цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.



Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения 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 АСК в виде BOPT определялся по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, чрезмерный эффект АСК в виде HOPT определялся по данным ASPI-test при значении AUC ниже 10 U [2].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и sP-селектина выполнено у 140 пациентов, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 150 человек при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуоферментного анализа на иммуоферментном анализаторе Sunrise TECAN, Австрия, при помощи наборов Fine Biotech, Китай.

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) у 262 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 [3].

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 попарным сравнением по Данну. Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 3 независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ) либо критерий χ^2 -Пирсона с последующим попарным сравнением (с поправкой Бонферрони для p-значений) групп при помощи тех же критериев (при необходимости для таблиц 2x2 для критерия χ^2 -Пирсона применялась поправка Йетса). Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену с указанием коэффициента ранговой корреляции Rs, однофакторный регрессионный анализ для оценки влияния предикторов на численное значение ADP-test с указанием коэффициента регрессии β (с 95% доверительным интервалом). Оценка влияния совокупности предикторов на бинарную зависимую переменную проводилась с помощью модели логистической регрессии. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены клинические характеристики и данные результатов исследования пациентов с ИМ с различным ответом на АСК.

Таблица 1
Характеристика пациентов с различным ответом на АСК в 1–2-е сутки ИМ
Table 1
Characteristics of patients with different responses to ASA on days 1–2 of MI

Показатели	Группа 1, НОРТ, n=79	Группа 2, ОПТ, n=220	Группа 3, ВОРТ, n=106	Статистика критерия Н Краскела – Уоллиса или χ^2 , p
Возраст, лет	60,0 [52,0; 66,0]	58,5 [51,0; 65,0]	56,0 [51,0; 64,0]	2,7; p=0,26
Мужчины/ женщины, n (%)	54 (68,4%) / 25 (31,6%) &	178 (80,9%) / 42 (19,1%)	90 (84,9%) / 16 (15,1%)	8,2; p=0,017
АГ, n (%)	79 (100,0%)	212 (96,4%)	101 (95,3%)	3,5; p=0,17
Продолжительность АГ, лет	5,0 [3,0; 10,0]	5,0 [1,0; 15,0]	4,5 [1,0; 10,0]	2,5; p=0,29
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 0,6]	6,0; p=0,049
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (12,7%)	38 (17,3%)	14 (13,2%)	1,4; p=0,49
Сахарный диабет, n (%)	11 (13,9%)	23 (10,5%)	18 (16,9%)	2,8; p=0,24
Отягощенная наследственность, n (%)	44 (55,7%)	129 (58,6%)	62 (58,5%)	0,2; p=0,90
Количество имплантированных стентов	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,4; p=0,29
Курение, n (%)	48 (60,8%)	143 (65,0%)	75 (70,8%)	2,1; p=0,35
Продолжительность курения, лет	30,0 [24,0; 40,0]	30,0 [24,0; 40,0]	32,0 [20,0; 40,0]	0,01; p=0,99
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [10,0; 30,0]	20,0 [20,0; 25,0]	20,0 [10,0; 30,0]	1,6; p=0,46
Индекс массы тела, кг/м ²	28,1 [25,8; 31,6]	27,8 [25,2; 30,5]	28,4 [25,3; 32,0]	1,6; p=0,46
Окружность талии, см	100,5 [95,0; 105,0]	98,0 [92,0; 106,0]	98,5 [91,0; 108,0]	1,7; p=0,42
Лица с ожирением	28 (35,4%)	65 (29,5%)	39 (36,8%)	2,1; p=0,36
Тропонин, нг/л	6,0 [0,8; 29,2]	3,1 [0,7; 10,0]	5,9 [1,6; 10,0]	4,8; p=0,09
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	7,5 [6,4; 8,7]	7,0 [6,0; 8,2]	7,1 [6,1; 8,5]	5,5; p=0,06
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,2]	5,5 [5,0; 6,0]	5,4 [4,9; 6,0]	1,1; p=0,59
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 [5,2; 7,8]	6,0 [5,1; 7,4]	6,3 [5,3; 7,2]	3,8; p=0,15
Креатинин, мкмоль/л	86,0 [76,0; 105,0]	87,0 [79,0; 99,0]	87,0 [78,0; 97,0]	0,06; p=0,96
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	75,0 [60,0; 89,0]	81,0 [69,0; 92,0]	82,0 [70,0; 97,0]	6,0; p=0,049
Лейкоцит, ×10 ⁹ /л	9,9 [8,0; 11,9]	9,8 [8,3; 12,0]	10,6 [8,6; 12,6]	1,6; p=0,43
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,8 [4,4; 5,1]	4,7 [4,4; 5,1]	4,6 [4,3; 5,1]	1,9; p=0,38
Гемоглобин, г/л	151,5 [140,0; 164,0] &	149,0 [139,0; 159,0]	145,5 [134,0; 158,0]	6,7; p=0,036
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	204,5 [177,0; 232,0]	209,5 [170,0; 247,5]	218,0 [186,0; 270,0]	6,0; p=0,05
MPV, фл	4,7 [4,0; 5,4]	4,8 [4,1; 5,6]	4,9 [4,2; 6,2]	1,0; p=0,59
PDW, %	18,4 [17,9; 18,9] &	18,3 [17,7; 18,7]	18,1 [17,2; 18,6]	7,5; p=0,024
PCT, %	0,1 [0,08; 0,12] &&	0,1 [0,08; 0,12]	0,11 [0,09; 0,15] *	12,2; p=0,0023

Окончание таблицы 1

P-LCR, %	24,6 [20,6; 30,1]	24,1 [21,0; 32,0]	24,5 [19,1; 27,5]	1,1; p=0,56
СОЭ, мм/ч	9,5 [5,0; 18,0]	12,5 [7,0; 21,0]	13,0 [6,0; 19,0]	4,1; p=0,13
TRAP-test, U	71,0 [44,0; 86,0] &&&&&	71,0 [55,0; 93,0]	92,0 [73,0; 109,0] *****	40,1; p=0,0000
Эндотелин-1, пг/мл	3,9 [2,6; 6,4]	3,3 [2,3; 4,8]	5,5 [3,7; 6,7] **	12,2; p=0,0022
Фактор Виллебранда, нг/мл	178,6 [137,6; 197,3] &&	189,4 [138,9; 231,6]	209,3 [174,6; 301,4] **	12,2; p=0,0022
CD40L, пг/мл	178,8 [147,9; 217,4] &&&&&	190,7 [167,3; 254,6]	321,6 [257,9; 389,0] *****	37,5; p=0,0000
P-селектин, нг/мл	3,8 [3,1; 5,5]	3,6 [2,8; 4,7]	5,0 [3,6; 6,4] ***	13,4; p=0,0012
СРБ, мг/л	9,7 [5,0; 21,0]	11,0 [5,0; 23,0]	13,3 [5,0; 23,0]	1,8; p=0,39
Фибриноген, г/л	2,9 [2,5; 3,8] &	3,6 [2,8; 4,2] ##	3,6 [2,9; 4,5]	10,8; p=0,0044
ЭЗВД, %	-12,2 [-28,5; -1,3]	-6,8 [-18,5; 12,8]	-12,0 [-18,3; 10,2]	5,3; p=0,069

Примечания: # – статистически значимые различия между группами 1 и 2, где # – p<0,05; ##### – p<0,00001; & – 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<0,00001; АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Как видно из табл. 1, пациенты с разным ответом на АСК в 1–2-е сутки ИМ отличались по полу, СКФ, количеству тромбоцитов, уровню гемоглобина, значениям PCT, PDW и TRAP-test, содержанию эндотелина-1, ФВ, CD40L, P-селектина и фибриногена. При попарном сравнении показателей между группами выявлено, что в группе 1 по сравнению с группой 3 чаще встречались женщины ($\chi^2=6,3$, p=0,037), были выше уровень гемоглобина (p=0,03) и значения PDW (p=0,019), были ниже значения PCT (p=0,004) и TRAP-test (p<0,00001), ниже содержание ФВ (p=0,009), CD40L (p<0,00001) и фибриногена (p=0,011), а по сравнению с группой 2 ниже содержание фибриногена (p=0,007). У пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 были выше значения PCT (p=0,012), TRAP-test (p<0,00001), содержание эндотелина-1 (p=0,0014), ФВ (p=0,007), CD40L (p<0,00001), P-селектина (p=0,0008).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену выявлены связи между значениями ASPI-test и СКФ (Rs=0,1; p=0,043), количеством тромбоцитов (Rs=0,1; p=0,033), значениями PCT (Rs=0,16; p=0,0011), содержанием фибриногена (Rs=0,14; p=0,006), P-селектина (Rs=0,21; p=0,011), эндотелина-1 (Rs=0,24; p=0,0036), ФВ (Rs=0,3; p=0,00018), CD40L (Rs=0,45; p<0,000001) и значениями TRAP-test (Rs=0,3; p<0,000001).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ASPI-test: количество тромбоцитов ($\beta=0,07$, 95% ДИ 0,04–0,11; p=0,00003); PCT ($\beta=55,9$, 95% ДИ 12,8–98,9; p=0,011); TRAP-test ($\beta=0,32$, 95% ДИ 0,24–0,4; p=0,00000); фибриноген ($\beta=2,45$, 95% ДИ 0,29–4,6; p=0,026); CD40L ($\beta=0,09$, 95% ДИ 0,058–0,125; p=0,00000); P-селектин ($\beta=2,9$, 95% ДИ 0,95–4,87; p=0,0037); эндотелин-1 ($\beta=1,38$, 95% ДИ 0,47–22,9; p=0,0032); ФВ ($\beta=0,13$, 95% ДИ 0,08–0,18; p=0,000001).

Для определения вероятности развития ВОРТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей нами построено уравнение бинарной регрессии

Таблица 2

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

Table 2

Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model determining the probability of developing HRPB

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	–7,7493	0,000	–	–
Мужской пол (v1)	1,1745	0,0479	3,2365	1,067–11,1618
Глюкоза при поступлении (v2)	0,1188	0,0515	1,1262	1,0005–1,2735
СРБ (v3)	0,0156	0,0362	1,0157	1,0011–1,0311
TRAP-test (v4)	0,0202	0,0064	1,0204	1,0061–1,0359
CD40L (v5)	0,0108	0,000	1,0108	1,0069–1,0155
Эндотелин-1 (v6)	0,137	0,019	1,1468	1,0248–1,2963

с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 137 пациентов. В табл. 2 представлены оценки параметров модели.

Вероятность БОРТ (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:

$$z = -7,7493 + 1,1745 \times v1 + 0,1188 \times v2 + 0,0156 \times v3 + 0,0202 \times v4 + 0,0108 \times v5 + 0,137 \times v6;$$

exp – экспонента.

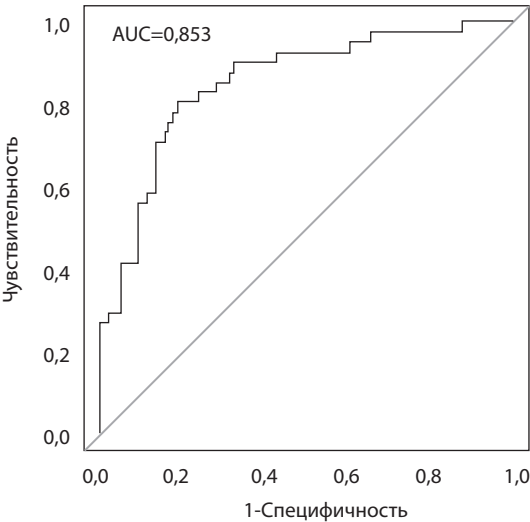


Рис. 1. ROC-кривая модели; AUC – площадь под ROC-кривой

Fig. 1. ROC-curve model; AUC – Area Under Curve

Таблица 3
Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели определения вероятности развития НОРТ
Table 3
Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model determining the probability of developing LRPR

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	9,8057	0,0000	–	–
Мужской пол (v1)	–2,5077	0,0000	0,0815	0,0276–0,2104
MPV (v2)	–0,2713	0,0181	0,7624	0,6063–0,9533
СРБ (v3)	–0,0321	0,0055	0,9684	0,9450–0,9889
TRAP-test (v4)	–0,0189	0,0012	0,9813	0,9698–0,9923
Фибриноген (v5)	–0,8675	0,0000	0,4200	0,2767–0,6106
CD40L (v6)	–0,0074	0,0001	0,9926	0,9887–0,9960

При помощи данного уравнения возможна бинарная классификация исследуемых пациентов: если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p_0=0,4588$), 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. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 80,5%, специфичность – 80,2%, точность классификации – 80,3%, площадь под ROC-кривой – 0,853 (ДИ 0,782–0,923). ROC-кривая модели представлена на рис. 1.

Для определения вероятности развития НОРТ в зависимости от ряда показателей у пациентов нами было построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 133 пациентов. В табл. 3 представлены оценки параметров модели.

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:

$$z = 9,8057 - 2,5077 \times v1 - 0,2713 \times v2 - 0,0321 \times v3 - 0,0189 \times v4 - 0,8675 \times v5 - 0,0074 \times v6;$$

exp – экспонента.

Описанное уравнение позволяет разделять пациентов на 2 класса: если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p_0=0,5546$), то пациента относят к группе с НОРТ, в противном случае – к группе без НОРТ. Для выбора пороговой вероятности, как и в модели ранее, был проведен ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между чувствительностью и специфичностью. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 75,0%, специфичность – 75,2%, точность классификации – 75,2%, площадь под ROC-кривой – 0,838 (ДИ 0,759–0,916). ROC-кривая данной модели представлена на рис. 2.

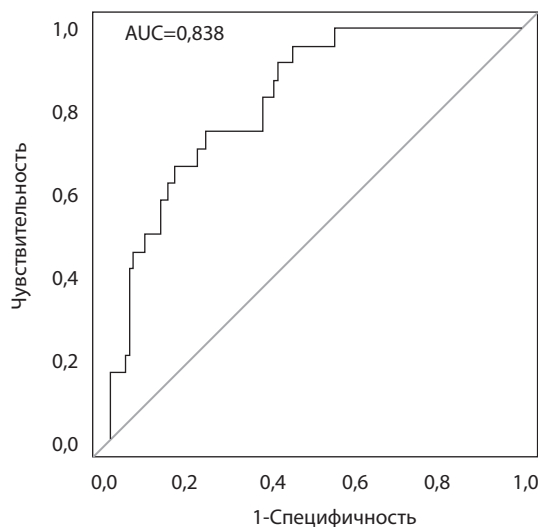


Рис. 2. ROC-кривая модели; AUC – площадь под ROC-кривой
Fig. 2. ROC-curve model; AUC – Area Under Curve

Согласно литературным данным, пациенты с ИМ, получающие АСК, отличаются большим разнообразием реактивности тромбоцитов, частота ВОРТ к АСК колеблется от 12,0% до 19,0% [4, 5], что ниже по сравнению с нашими данными – 26,2%, достигает 31,0–35,9% [6–8] и даже 46,1% [9], что выше, по сравнению с нашими данными, хотя есть работы, демонстрирующие сходный с нашим результат – 26,0% [10]. Частота НОРТ к АСК в 1–3-и сутки ИМ встречается до 36,0% [11], что выше, по сравнению с нашими данными – 19,5%.

Наши результаты демонстрируют, что факторами, независимо влияющими на значение ASPI-test, явились количество тромбоцитов, значения PCT, TRAP-test, содержание фибриногена, CD40L, Р-селектина, эндотелина-1 и ФВ. Однако в модель для определения ВОРТ вошли такие показатели, как пол, уровень глюкозы при поступлении, значения TRAP-test, уровень СРБ, CD40L и эндотелина-1, а в модель для определения НОРТ – пол, значения MPV, TRAP-test, уровень СРБ, фибриногена и CD40L. Причем мужской пол ассоциировался с развитием ВОРТ, а женский пол – с НОРТ.

Противоречивые сведения о влиянии пола на агрегацию тромбоцитов получены в различных исследованиях. Ряд работ продемонстрировал более выраженную реактивность тромбоцитов как у здоровых женщин [12, 13], так и у женщин со стабильной ИБС [13, 14], по сравнению с мужчинами. Однако при исследовании эффективности низких доз АСК у здоровых лиц было получено большее снижение реактивности тромбоцитов у женщин по сравнению с мужчинами [12]. Подобные результаты получены при исследовании большой когорты здоровых лиц, лиц с факторами риска атеросклероза и с ИБС [13]. В работе Holm A. et al. показано, что у пациентов с ОКС не было различий в показателях агрегации тромбоцитов с различными индукторами на фоне ДАТТ АСК и клопидогрелом [15]. Более того, есть данные о том, что женский пол

явился фактором риска развития резистентности к АСК у пациентов с ИБС [16, 17] и с ОКС [18]. С другой стороны, некоторые исследования сообщали о более высоком риске кровотечений у женщин с ОКС по сравнению с мужчинами, по крайней мере в острой фазе [15, 19]. Согласно нашим данным, у женщин и мужчин с ИМ в остром периоде были равные значения TRAP-test (81,0 [66,0; 98,0] U против 75,5 [58,0; 96,0] U соответственно, $p=0,1$), что говорит о сопоставимой спонтанной агрегационной активности тромбоцитов, тогда как значения ASPI-test у женщин были более низкие по сравнению с мужчинами (16,0 [8,0; 27,0] U против 20,0 [12,0; 326,0] U соответственно, $p=0,048$), что аналогично с результатами Winter M.P. et al. [5]. Частота встречаемости НОРТ к АСК у женщин была выше по сравнению с мужчинами (30,1% против 16,8%; $\chi^2=6,7$, $p=0,0098$). Более того, мужской пол вошел в модель для прогнозирования ВОРТ, а женский пол был значимым предиктором для развития НОРТ. Более выраженное подавление агрегационной активности тромбоцитов АСК у женщин может быть одной из причин большей частоты кровотечений у женщин с ОКС, принимающих ДАТТ.

В нашей работе частота встречаемости пациентов с сахарным диабетом (СД) в группах была сопоставима, однако уровень глюкозы при поступлении вошел в модель для прогнозирования ВОРТ к АСК. Большинство исследований подтверждают роль гипергликемии и СД в развитии резистентности к АСК у пациентов с ОКС [10, 20]. При СД, с одной стороны, происходит так называемый повышенный оборот тромбоцитов, с другой – гликирование белков на поверхности тромбоцитов, что способствует их адгезии за счет снижения текучести мембраны [21, 22]. Более того, в условиях гиперосмолярности активируется экспрессия тромбоцитами GPIIb/IIIa и Р-селектина, что все вместе повышает их агрегационную активность [23, 24]. По данным Knebel et al., у пациентов с СД на фоне гипергликемии снижается экспрессия рецепторов простагличина на поверхности тромбоцитов, что может также способствовать их повышенной реактивности [25].

Тест с использованием тромбина в качестве индуктора (TRAP-test) позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. По литературным данным, низкие значения TRAP-test ассоциировались с внутримиокардиальными кровоизлияниями у пациентов с ИМ [26], а более высокие значения – с наличием микрососудистого тромбообразования у пациентов с ОКС и СД [27]. В нашей работе значения TRAP-test вошли в обе модели для прогнозирования ВОРТ и НОРТ, модель ВОРТ ассоциировалась с большими значениями TRAP-test, а НОРТ – с меньшими, что совпадает с вышеописанным исследованием. Один из тромбоцитарных индексов – MPV также отражает уровень активации тромбоцитов, так как крупные тромбоциты гемостатически более реакционноспособны, чем тромбоциты нормального размера, и более устойчивы к ингибированию АСК и клопидогрелом [28, 29]. Существует тесная взаимосвязь между увеличенным MPV и спонтанной агрегацией тромбоцитов [30]. Наше исследование показало, что MPV значимо не различался в подгруппах с разным ответом на АСК, однако данный показатель вошел в модель для прогнозирования НОРТ, которая ассоциировалась с меньшими значениями MPV, а значит, данные тромбоциты были менее реактогенные.

Сигнальная система – рецептор CD40 и его лиганд CD40L – является связующим звеном между воспалением, атеросклерозом и тромбозом. Лиганд CD40L – белок из семейства фактора некроза опухоли- α , хранится в альфа-гранулах тромбоцитов

и экспрессируется при их активации. После отсоединения CD40L от поверхности тромбоцита он активирует каскад воспалительных реакций, а также влияет на функцию тромбоцитов, способствуя активации и агрегации и стимулируя образование, рост и стабильность тромбов [24, 31]. Было показано, что содержание растворимого CD40L (sCD40L) в плазме крови у пациентов с ОКС выше, чем у здоровых людей, и у пациентов с ОКС и феноменом отсутствия кровотока, выше, чем у пациентов с восстановленным кровотоком [32], что уровень sCD40L может быть маркером повторных сердечно-сосудистых событий и коронарного рестеноза у пациентов с ИМ [33], а также смертности от всех причин в стационаре и в течение 1 года у пациентов с ИМ, перенесших первичное ЧКВ [34, 35]. Хотя есть работы, в которых с негативным прогнозом при ИМ связаны пониженные уровни sCD40L [36], либо связь уровня sCD40L с негативным прогнозом у пациентов с различными формами ИБС не установлена [37]. Более того, было продемонстрировано, что повышенный уровень sCD40L может снизить эффективность терапии АСК, т. к. действие sCD40L не зависит от тромбоскина A2, а АСК не влияет на передачу сигналов системы CD40L [38, 39]. Хотя у пациентов со стабильной ИБС уровень sCD40L не отличался в группах с разной чувствительностью к АСК [40]. Также было показано, что снижение уровня sCD40L, наблюдаемое у пациентов с ОКС, было в значительной степени связано с риском возникновения кровотечений [31]. Согласно нашим данным, уровень CD40L был ниже в группе пациентов с НОПТ и выше в группе пациентов с ВОПТ ($p < 0,00001$), более того, данный показатель вошел в обе модели для определения НОПТ и ВОПТ, что подтверждает его прогностическую значимость как в оценке риска тромбозов, так и в оценке риска кровотечений.

СРБ участвует в атеросклеротическом процессе практически на всех этапах, взаимодействуя посредством сложных механизмов со многими вовлеченными в атерогенез клетками, и предлагается в качестве биомаркера будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов независимо от установленных факторов сердечно-сосудистого риска [41, 42]. СРБ также играет важную роль в процессах тромбогенеза за счет повышения выработки фибриногена, фактора Виллебранда и активации тромбоцитов [41, 43]. По данным литературы, повышенные значения СРБ у пациентов с ОКС ассоциируются с ВОПТ на АСК [44, 45]. По нашим данным, уровень СРБ в группах с разным ответом на АСК не отличался, однако данный показатель вошел в обе модели для определения ВОПТ и НОПТ с разными знаками.

Фибриноген является ключевым фактором свертывания крови, а также играет важную роль в агрегации тромбоцитов. Кроме того, подобно СРБ, фибриноген является чувствительным маркером воспаления [46]. Серия исследований продемонстрировала, что при ОКС уровень фибриногена при поступлении независимо коррелировал с риском ишемических событий и риском смерти [47, 48]. Есть работы, демонстрирующие связь повышенного уровня фибриногена с повышенной агрегацией тромбоцитов на фоне приема АСК [49]. В нашей работе уровень фибриногена отличался между исследуемыми группами, оказался фактором, независимо влияющим на значение ASPI-test, и со знаком минус вошел в модель для определения риска НОПТ.

Таким образом, в нашем исследовании выявлены различные клинические и лабораторные факторы, влияющие на высокую и низкую реактивность тромбоцитов при приеме АСК у пациентов в 1–2-е сутки ИМ. Вариабельность факторов, влияющих на эффективность АСК в ходе исследований в течение ряда лет, может быть

обусловлена различными характеристиками когорты, различными методами оценки реактивности тромбоцитов и сопутствующими факторами, такими как приверженность пациентов. Это явление может также объяснить, почему тестирование функции тромбоцитов не доказало своей эффективности в рандомизированных исследованиях. Однако подавляющее число наблюдений в целом показывает, что неадекватное ингибирование тромбоцитов с помощью ДАТТ приводит как к повышенному риску тромботических осложнений, так и к повышенному риску кровотечений. Вот почему нам действительно нужно знать, как надежно измерить реактивность тромбоцитов, какие тесты имеют ценность, каковы характеристики пациентов, подверженных риску развития осложнений. Настоящее исследование дополняет научные данные о данной проблеме.

■ ВЫВОДЫ

1. В 1–2-е сутки ИМ выявлен у 19,5% пациентов с чрезмерным ответом на АСК и у 26,2% с недостаточным ответом на АСК.
2. Детерминантами ВОПТ к АСК являются мужской пол, уровень глюкозы при поступлении, значения TRAP-test, уровень СРБ, CD40L и эндотелина-1 (для данной модели: чувствительность – 80,5%, специфичность – 80,2%, точность классификации – 80,3%).
3. Детерминантами НОПТ к АСК являются женский пол, значения MPV, TRAP-test, уровень СРБ, фибриногена и CD40L (для данной модели: чувствительность – 75,0%, специфичность – 75,2%, точность классификации – 75,2%).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shpigelman J, Proshkina A, Daly MJ, et al. Personalized Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: Striking a Balance Between Bleeding and Thrombosis. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(7):693–710. doi: 10.1007/s11886-023-01892-9
2. Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH.* 2007;1–35
3. Poloneckij L.Z., Shancilo J.Ch., Lahanko L.N. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis *Medicinskaja panorama.* 2005;7:40–43. (in Russian)
4. Märginean A, Moldovan V, Märginean M. High-on-Aspirin Residual Platelet Reactivity Evaluated Using the Multiplate Point-of-Care Device. *Acta Marisensis - Seria Medica.* 2016;62(1):101–105. doi: 10.1515/amma-2015-0124
5. Winter MP, Schneeweiss T, Cremer R, et al. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(6):e13102. doi: 10.1111/eci.13102
6. Grinshtein I.Yu., Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I., et al. Dynamics of changes in hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction. *Russian Cardiology Journal.* 2016;8(136):36–41. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-36-41 (in Russian)
7. Bobescu E, Covaciu A, Rus H, et al. Correlation of Cardiovascular Risk Factors and Biomarkers With Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease. *Am J Ther.* 2019;26(5):563–569. doi: 10.1097/MJT.0000000000000869
8. Dracoulakis MDA, Gurbel P, Cattaneo M, et al. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):357–363. doi: 10.5935/abc.20190146
9. Zhang L, Lv Y, Dong J, et al. Assessment of Risk Factors for Drug Resistance of Dual Anti Platelet Therapy After PCI. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221083674. doi: 10.1177/10760296221083674
10. Dillinger JG, Saeed A, Spagnoli V, et al. High platelet reactivity on aspirin in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2016;144:56–61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.05.002
11. Yuan D, Shi X, Guo L, et al. Lower Platelet Aggregation Is a Risk Factor for Dual Antiplatelet Therapy-Associated Bleeding: A Preliminary Retrospective Study with Genotype Analysis. *Med Sci Monit.* 2020;26:e923758. doi: 10.12659/MSM.923758
12. Becker DM, Segal J, Vaidya D, et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA.* 2006;295(12):1420–1427. doi: 10.1001/jama.295.12.1420
13. Friede KA, Infeld MM, Tan RS, et al. Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(14):e014726. doi: 10.1161/JAHA.119.014726
14. Gremmel T, Kopp CW, Eichelberger B et al. Sex differences of leukocyte–platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014;237:692–695. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.095
15. Holm A, Swahn E, Lawesson SS, 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.* 2021;32(4):524–532. doi: 10.1080/09537104.2020.1771550

16. Ibrahim P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(2):124–134. doi: 10.22088/cjim.11.2.124
17. Pryakhin I.S., Murashko S.S., Berns S.A., et al. Platelet aggregation as a marker of efficacy and safety of antiaggregant therapy in patients with coronary heart disease. *Kremlin Medicine. Clinical bulletin.* 2020;1:64–71. (in Russian)
18. Kukula K, Klopotoski M, Was J, et al. Factors related to on-treatment platelet aggregation assessed by multiple electrode aggregometry in percutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and aspirin. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2017;13(3):210–217. doi: 10.5114/aic.2017.70188
19. Ten Haaf ME, van Geuns RJ, van der Linden MMJM, et al. Sex-Related Bleeding Risk in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and a P2Y12 Inhibitor. *Med Princ Pract.* 2023;32(3):200–208. doi: 10.1159/000529863
20. Gori AM, Grifoni E, Valenti R, et al. High on-aspirin platelet reactivity predicts cardiac death in acute coronary syndrome patients undergoing PCI. *Eur J Intern Med.* 2016;30:49–54. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.003.
21. Du G, Lin Q, Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol.* 2016;220:21–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.104
22. Luk'yanets K.Yu., Pchelina I.Yu. Resistance to acetylsalicylic acid therapy: risk factors, mechanisms, diagnostic methods. *Juvenis Scientia.* 2020;6(2):16–34 (in Russian)
23. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3
24. Chaudhary PK, Kim S, Kim S. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(11):6022. doi: 10.3390/ijms23116022
25. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015;116–117:131–135. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002
26. Malek LA, Klopotoski M, Śpiewak M, et al. Platelet Reactivity and Intramyocardial Hemorrhage in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(5):553–558. doi: 10.1177/1076029612474715
27. Kuliczowski W, Misalski-Jamka K, Kaczmarek J, et al. No-reflow and platelet reactivity in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: is there a link? *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2017;13(4):326–330. doi: 10.5114/aic.2017.71615
28. Malinova L.I., Furman N.V., Dolotovskaja P.V. et al. Platelet indices as markers of the intensity of thrombocytogenesis and platelet aggregation activity: pathophysiological interpretation, clinical significance, research prospects (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2017;13(4):813–820. (in Russian).
29. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets – When do they differ? *J. Thromb. Haemost.* 2020;18:1256–1267. doi: 10.1111/jth.14788
30. Khaspekova S.G., Zyuryaev I.T., Yakushkin V.V., et al. Mean platelet volume: relationships with platelet aggregation activity and expression levels of glycoproteins IIb-IIIa and Ib. *Biomedical Chemistry.* 2014;60(1):94–108. (in Russian)
31. Grosdidier C, Blanz KD, Deharo P, et al. Platelet CD40 ligand and bleeding during P2Y12 inhibitor treatment in acute coronary syndrome. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):684–694. doi: 10.1002/rth2.12244
32. Tascianov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, et al. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):376. doi: 10.3390/medicina55070376
33. Angeli F, Verdecchia P, Savonitto S, et al. Soluble CD40 ligand and outcome in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem Lab Med.* 2021;60(1):118–126. doi: 10.1515/cclm-2021-0817
34. Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, et al. Predictive value of elevated soluble CD40 ligand in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2014;25(7):558–564. doi: 10.1097/MCA.0000000000000142
35. Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Vorob'ev A.S., et al. Possibilities of using biological markers to predict hospital mortality in myocardial infarction. *RMJ.* 2019;8(1):27–31. (in Russian)
36. Napoleão P, Cabral LB, Selas M, et al. Stratification of ST-elevation myocardial infarction patients based on soluble CD40L longitudinal changes. *Transl Res.* 2016;176:95–104. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.005
37. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Soluble CD40 Ligand in Aspirin-Treated Patients Undergoing Cardiac Catheterization. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134599. doi: 10.1371/journal.pone.0134599
38. Giannini S, Falcinelli E, Bury L, et al. Interaction with damaged vessel wall in vivo in humans induces platelets to express CD40L resulting in endothelial activation with no effect of aspirin intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(6):H2072–H2079. doi: 10.1152/ajpheart.00467.2010
39. Kojok K, Mohsen M, El Kadiry AEH, et al. Aspirin Reduces the Potentiating Effect of CD40L on Platelet Aggregation via Inhibition of Myosin Light Chain. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(3):e013396. doi: 10.1161/JAHA.119.013396
40. Pamukcu B, Ofiaz H, Onur I, et al. Relationship between the serum sCD40L level and aspirin-resistant platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease. *Circ J.* 2008;72(1):61–66. doi: 10.1253/circj.72.61
41. Utkina E.A., Afanas'eva O.I., Pokrovskii S.N. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138(in Russian)
42. Liu S, Jiang H, Dhuromsingh M, et al. Evaluation of C-reactive protein as predictor of adverse prognosis in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis from 18,715 individuals. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1013501. doi: 10.3389/fcvm.2022.1013501
43. Chatterjee M, Geisler T. Inflammatory Contribution of Platelets Revisited: New Players in the Arena of Inflammation. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(3):205–214. doi: 10.1055/s-0035-1570081
44. Stolarek W, Kasprzak M, Obońska K, et al. Acetylsalicylic acid resistance risk factors in patients with myocardial infarction. *Pharmacol Rep.* 2015;67(5):952–958. doi: 10.1016/j.pharep.2015.02.006
45. Wilczyński M, Krejca M, Stepinski P, et al. Platelet reactivity expressed as a novel platelet reactivity score is associated with higher inflammatory state after coronary artery bypass grafting. *Arch Med Sci.* 2019;19(2):392–400. doi: 10.5114/aoms.2019.90470
46. Surma S, Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases – Review of the Literature and Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):193. doi: 10.3390/ijms23010193
47. Shi Y, Wu Y, Bian C, et al. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(2):178–183.
48. Peng Y, Xia T, Li Y., et al. Fibrinogen is related to long-term mortality in Chinese patients with acute coronary syndrome but failed to enhance the prognostic value of the GRACE score. *Oncotarget.* 2017;8:20622–20629. doi: 10.18632/oncotarget.15094
49. Koltai K, Feher G, Kenyeres P, et al. Relation of platelet aggregation and fibrinogen levels to advancing age in aspirin- and thienopyridine-treated patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40(4):295–302.