

ДЕТЕРМИНАНТЫ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИЕМЕ КЛОПИДОГРЕЛА В 1-2 СУТКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА



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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Определение клинических и лабораторных факторов, влияющих на высокую и низкую остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогрела у пациентов в первые-вторые сутки инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследованы 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) – 89 чел., группа 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) – 223 чел., группа 3 – пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) – 93 человека. 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 чел. на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN, Австрия. Все исследования проводились при поступлении пациентов в стационар в первые-вторые сутки ИМ (не ранее чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела).

Результаты. При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta=-0,21$, 95% ДИ: $-0,42 - -0,0095$; $p=0,04$); общий холестерин ($\beta=1,4$, 95% ДИ: $0,26-2,56$; $p=0,04$); количество лейкоцитов ($\beta=0,57$, 95% ДИ: $0,003-1,14$; $p=0,049$); гемоглобин ($\beta=-0,16$, 95% ДИ: $-0,27 - -0,044$; $p=0,0067$); количество тромбоцитов ($\beta=1,4$, 95% ДИ: $0,26-2,56$; $p=0,04$); тромбокрит (PCT) ($\beta=76,8$, 95% ДИ: $41,5-112,1$; $p=0,000024$); TRAP-test ($\beta=0,4$, 95% ДИ: $0,33-0,46$; $p<0,000001$); CD40L ($\beta=0,044$, 95% ДИ: $0,013-0,074$; $p=0,005$); sP-селектин ($\beta=2,3$, 95% ДИ: $0,63-3,97$; $p=0,007$); ФВ ($\beta=0,06$, 95% ДИ: $0,016-0,11$; $p=0,0085$). Для определения вероятности развития ВОРТ построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 398 пациентов, куда вошли следующие показатели: возраст, количество лейкоцитов, значения среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), значения TRAP-test и уровень креатинина. При пороге отсечения по вероятности $p=0,4746$ чувствительность построенной модели составила 74,2%, специфичность – 74,1%, точность классификации – 74,1%, площадь под ROC-кривой – 0,795 (ДИ: $0,745-0,844$). Для определения вероятности развития НОРТ построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 143 пациентов, куда вошли следующие показатели: количество лейкоцитов, значения MPV и TRAP-test, уровень фибриногена и ФВ. При пороге отсечения по вероятности $p=0,5589$ чувствительность данной модели составила 84,6%, специфичность – 77,8%, точность классификации – 79,0%, площадь под ROC-кривой – 0,826 (ДИ: $0,747-0,905$).

Выводы. В первые-вторые сутки ИМ выявлено 22% пациентов с чрезмерным ответом на клопидогрел и 23% с недостаточным ответом на клопидогрел. Детерминанты ВОРТ – возраст, количество лейкоцитов, значения MPV, PDW, TRAP-test и уровень креатинина. Детерминантами НОРТ являются количество лейкоцитов, значения MPV, TRAP-test, уровень фибриногена и ФВ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, высокая и низкая остаточная реактивность тромбоцитов.

Для цитирования: Пронько, Т. П. Детерминанты высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов при приеме клопидогрела в 1-2 сутки инфаркта миокарда / Т. П. Пронько, В. А. Снежицкий, А. В. Копыцкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 4. С. 352-363. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-352-363>.

Введение

Проблема вариабельности фармакодинамических ответов на клопидогрел по-прежнему не теряет своей актуальности, несмотря на большое количество проведенных исследований. В предыдущих работах установлено, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно с инфарктом миокарда (ИМ), при лечении антитромбоцитарными лекарственными средствами – независимый фактор риска тромботических событий [1], в то время как низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ) во время лечения – независимый фактор

риска кровотечений [2]. Таким образом, реактивность тромбоцитов, контролируемая в определенных границах, может способствовать снижению тромбозов и кровотечений у пациентов с ИБС.

Тромбоциты выполняют свои гемостатические функции посредством экспрессии набора адгезивных и сигнальных рецепторов, связанных с плазматической мембраной и/или секреторными гранулами. Они также экспрессируют широкий спектр других молекул, которые придают им воспалительные, иммунные, заживляющие и ангиогенные свойства (например, P-селектин, CD40L, интерлейкин-1 β , трансформи-

рующий фактор роста- β и тромбондин-1) [3, 4]. Характерно, что некоторые из этих факторов влияют на гемостатическую роль тромбоцитов. На индивидуальную реактивность тромбоцитов может влиять также сочетание клинических, генетических и фармакологических факторов [5]. Несмотря на привлекательность генетической теории индивидуальной реактивности тромбоцитов на прием клопидогрела, она не может в полной мере объяснить возникновение феноменов ВОРТ и НОРТ [6], поэтому представляет интерес поиск других возможных факторов. Более того, в разные сроки ИМ на реактивность тромбоцитов могут оказывать влияние разные факторы.

Цель исследования – определение клинических и лабораторных факторов, влияющих на высокую и низкую реактивность тромбоцитов при приеме клопидогрела у пациентов в первые-вторые сутки ИМ.

Материал и методы

В исследование включены 405 пациентов с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, 322 – мужчины и 83 женщины. 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 чел. (7,4%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 99 чел. (24,4%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), 242 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,4%) были пролечены консервативно.

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

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

Критерии невключения: ИМ более двухдневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии разного 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 ацетилсалициловую кислоту (АСК) – 75 мг/сутки, клопидогрел, нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин, нагрузочная доза 80 мг с после-

дующим снижением до поддерживающей – 20-40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг, метопролол 50-100 мг), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) (лизиноприл 5-20 мг, рамиприл 5-10 мг), нитраты.

Все исследования проводились при поступлении пациентов в стационар в первые-вторые сутки ИМ (не ранее чем через 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела).

Биохимический анализ крови (глюкоза, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), лактатдегидрогеназа (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) – тромбоцитрит, 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 выполняли при помощи мультиэлектродной 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 клопидогрелю, пептид активатор тромбин рецепторов (Тгар-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 клопидогрела в виде ВОРТ определялся по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U, чрезмерный эффект клопидогрела в виде НОРТ определялся по данным ADP-test при значении AUC ниже 19 U [7].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и sP-селектина выполнено у 140 пациентов, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 150 чел. при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа на иммуноферментном 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 [8].

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы STATISTICA 10,0., для регрессионного и ROC-анализа использовался язык программирования «R» с пакетами расширений «ROCR» и «rROC». 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 Манну-Уитни (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 двумя независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ) либо критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Вы-

полнялся однофакторный регрессионный анализ для оценки влияния 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 и обсуждение

Все пациенты в зависимости от наличия ВОРТ или НОРТ были поделены на 3 группы. Группа 1 – пациенты с НОРТ с чрезмерным ответом на клопидогрел – 89 чел. (22,0%); группа 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) с достаточным ответом на клопидогрел – 223 чел. (55,0%); группа 3 – пациенты с ВОРТ с недостаточным ответом на клопидогрел – 93 чел. (23,0%).

В таблице 1 представлены характеристики пациентов с разным ответом на клопидогрел в первые-вторые сутки ИМ.

Таблица 1. – Характеристика пациентов с разным ответом на клопидогрел в первые-вторые сутки ИМ
Table 1. – Characteristics of patients with different responses to clopidogrel on days 1-2 of MI

Показатели	Группа 1, НОРТ, n=89	Группа 2, ОРТ, n=223	Группа 3, ВОРТ, n=93	Значение p
Возраст, лет	59,0 [51,0; 64,0]	59,0 [53,0; 66,0]	56,0 [47,0; 62,0]*	0,026
Мужчины / Женщины, n (%)	76 (85,4%) / 13 (14,6%)	174 (78,0%) / 49 (22,0%)	72 (77,4%) / 21 (22,6%)	0,29
АГ, n (%)	87 (97,8%)	217 (97,3%)	88 (94,6%)	0,39
Продолжительность АГ, лет	5,0 [0,5; 10,0]	5,0 [2,0; 15,0]	5,0 [1,0; 13,0]	0,08
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,14
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (12,4%)	35 (15,7%)	16 (17,2%)	0,64
Сахарный диабет, n (%)	9 (10,1%)	26 (11,7%)	17 (18,3%)	0,19
Отягощенная наследственность, n (%)	52 (58,4%)	131 (58,7%)	52 (55,9%)	0,9
Кол-во имплантированных стентов	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,055
Курение, n (%)	62 (69,7%)	139 (62,3%)	65 (69,9%)	0,29
Продолжительность курения, лет	30,0 [25,0; 40,0]	30,0 [20,0; 40,0]	30,0 [20,0; 37,0]	0,47
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [20,0; 20,0]	20,0 [12,5; 30,0]	20,0 [10,0; 30,0]	0,86
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 [25,3; 32,4]	28,0 [24,9; 30,7]	27,8 [26,1; 30,9]	0,78
Окружность талии, см	100,0 [93,5; 106,0]	98,0 [92,0; 105,0]	99,0 [94,0; 108,0]	0,53
Лица с ожирением	31 (34,8%)	68 (30,5%)	33 (35,5%)	0,61
Тропонин, нг/л	4,9 [0,8; 16,2]	3,9 [0,8; 10,0]	3,7 [0,7; 10,0]	0,74
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	7,3 [6,1; 8,2]	6,9 [6,1; 8,2]	7,4 [6,1; 8,5]	0,33
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 [5,0; 5,9]	5,5 [4,9; 6,1]	5,6 [5,0; 6,2]	0,71
Общий холестерин, ммоль/л	6,0 [5,2; 7,5]	6,0 [4,9; 7,2]	6,7 [5,6; 8,1]*	0,0042
Креатинин, мкмоль/л	89,0 [80,0; 106,0]	85,0 [77,0; 98,0]	89,0 [80,0; 99,0]	0,06
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	78,0 [64,0; 90,0]	81,0 [69,0; 93,0]	81,0 [70,0; 91,0]	0,47
Лейкоциты x10 ⁹ /л	10,4 [8,0; 12,0]	9,8 [8,0; 12,0]	10,8 [8,8; 12,6]	0,17
Эритроциты x10 ¹² /л	4,8 [4,5; 5,1]	4,7 [4,4; 5,1]	4,7 [4,3; 5,0]	0,26
Гемоглобин, г/л	152,0 [141,5; 162,5]	148,0 [138,0; 159,0]	146,0 [134,0; 159,0]	0,035

Продолжение таблицы 1

Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	200,0 [174,0; 224,5] &&	214,0 [176,0; 251,0] #	227,0 [186,0; 269,0]	0,0028
MPV, фл	4,7 [3,9; 5,4]	4,9 [4,1; 5,9]	4,7 [4,3; 5,9]	0,38
PDW, %	18,4 [17,8; 18,9]	18,1 [17,5; 18,7]	18,3 [17,6; 18,9]	0,11
PCT, %	0,09 [0,08; 0,11] &&&	0,1 [0,08; 0,13]	0,11 [0,09; 0,14]	0,0005
P-LCR, %	20,8 [18,3; 30,8]	23,0 [21,1; 30,3]	26,2 [21,0; 31,7]	0,079
СОЭ, мм/ч	10,0 [6,0; 19,0]	12,0 [6,0; 20,0]	15,0 [7,0; 20,0]	0,21
TRAP-test, U	59,0 [43,0; 76,0] &&&&&	73,0 [60,0; 93,0] #####	95,0 [81,0; 119,0] *****	<0,00001
Эндотелин-1, пг/мл	3,6 [2,0; 5,2]	3,8 [2,9; 6,2]	4,1 [2,5; 6,4]	0,70
Фактор Виллебранда, нг/мл	180,5 [140,7; 223,6] &	181,5 [138,3; 256,9]	209,7 [183,3; 268,8]	0,035
CD40L, пг/мл	189,7 [154,7; 268,6] &	210,0 [174,2; 272,4]	269,3 [185,1; 358,6]	0,038
P-селектин, нг/мл	3,5 [2,8; 5,0] &	3,8 [2,8; 5,0]	4,65 [3,6; 6,0]	0,027
СРБ, мг/л	14,0 [6,0; 27,2]	11,0 [5,0; 23,0]	10,5 [4,0; 21,0]	0,17
Фибриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,3]	3,5 [2,8; 4,2]	3,3 [2,7; 4,3]	0,88
ЭЗВД, %	-9,3 [-18,3; 15,1]	-11,2 [-21,0; 9,6]	-12,1 [-18,7; 13,4]	0,79

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 таблицы 1, пациенты с разным ответом на клопидогрел в первые-вторые сутки ИМ различались по возрасту, уровню общего холестерина, ФВ, CD40L, P-селектина, гемоглобина, количеству тромбоцитов, значениям PCT и TRAP-test. При попарном сравнении показателей между группами выявлено, что пациенты группы 3 по сравнению с группой 2 были младше ($p=0,023$), у них выше общий холестерин ($p=0,0032$) и значения TRAP-test ($p=0,000003$). У пациентов группы 1 по сравнению с группой 2 были ниже количество тромбоцитов ($p=0,049$) и значения TRAP-test ($p=0,000003$), а по сравнению с группой 3 ниже количество тромбоцитов ($p=0,0025$), значения PCT ($p=0,00055$) и TRAP-test ($p=0,000003$), уровни ФВ ($p=0,047$), CD40L ($p=0,039$) и P-селектина ($p=0,045$).

При проведении корреляционного анализа выявлены слабые связи между значениями ADP-test и СОЭ ($R_s=0,11$; $p=0,032$), уровнем общего холестерина ($R_s=0,13$; $p=0,012$), количеством тромбоцитов ($R_s=0,21$; $p=0,00002$), PCT ($R_s=0,25$; $p < 0,000001$), P-селектином ($R_s=0,20$; $p=0,016$), ФВ ($R_s=0,22$; $p=0,008$), CD40L ($R_s=0,26$; $p=0,0024$), и средней силы связи между значениями ADP-test и TRAP-test ($R_s=0,54$; $p < 0,000001$).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta=-0,21$, 95% ДИ: -0,42 – -0,0095; $p=0,04$); общий холестерин ($\beta=1,4$, 95% ДИ: 0,26-2,56; $p=0,04$); количество лейкоцитов ($\beta=0,57$, 95% ДИ: 0,003-1,14; $p=0,049$); гемогло-

бин ($\beta=-0,16$, 95% ДИ: -0,27 – -0,044; $p=0,0067$); количество тромбоцитов ($\beta=1,4$, 95% ДИ: 0,26-2,56; $p=0,04$); PCT ($\beta=76,8$, 95% ДИ: 41,5-112,1; $p=0,000024$); TRAP-test ($\beta=0,4$, 95% ДИ: 0,33-0,46; $p < 0,000001$); CD40L ($\beta=0,044$, 95% ДИ: 0,013-0,074; $p=0,005$); P-селектин ($\beta=2,3$, 95% ДИ: 0,63-3,97; $p=0,007$); ФВ ($\beta=0,06$, 95% ДИ: 0,016-0,11; $p=0,0085$).

Для определения вероятности развития ВОРТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей нами построено уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи на основании данных наблюдений за выборкой из 398 пациентов. В таблице 2 представлены оценки 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 таблице 2, имеющий вид:

$$z = -8,6951 - 0,0245 \cdot v_1 + 0,0611 \cdot v_2 + 0,2398 \cdot v_3 + 0,2025 \cdot v_4 + 0,0095 \cdot v_5 + 0,042 \cdot v_6;$$

exp – экспонента.

При помощи данного уравнения возможна бинарная классификация исследуемых пациентов: если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p=0,4746$), 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 – 74,2%, специфичность – 74,1%. Были определены также точность классификации – 74,1%, площадь под ROC-кривой – 0,795 (ДИ: 0,745-0,844). ROC-кривая модели имеет вид (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 143 пациентов. В таблице 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 таблице 3, имеющий вид:

$$z=6,3626+0,116\cdot v1-0,2687\cdot v2-0,0471\cdot v3-0,3987\cdot v4-0,007\cdot v5;$$

\exp – экспонента.

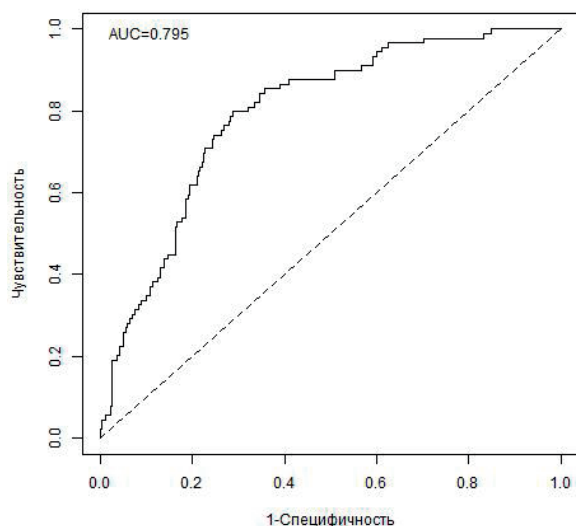


Рисунок 1. – ROC-кривая модели; AUC – площадь под ROC-кривой

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

Описанное уравнение позволяет разделять пациентов на 2 класса: если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае $p=0,5589$), 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

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 odds ratios for predictors in the model determining the probability of developing HRPR

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	-8,6951	0,000	-	-
Возраст (v1)	-0,0245	0,021	0,9758	0,9556-0,9962
Лейкоциты (v2)	0,0611	0,028	1,0630	1,0072-1,1231
MPV (v3)	0,2398	0,005	1,2709	1,0781-1,5083
PDW (v4)	0,2025	0,004	1,2244	1,0709-1,4070
Креатинин (v5)	0,0095	0,037	1,0096	1,0006-1,0187
TRAP-test (v6)	0,042	0,000	1,0429	1,0342-1,0522

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	6,3626	0,0000	-	-
Лейкоциты (v1)	0,116	0,0401	1,1230	1,0075-1,2580
MPV (v2)	-0,2687	0,0271	0,7644	0,5984-0,9663
TRAP-test (v3)	-0,0471	0,0000	0,9540	0,9399-0,9667
Фибриноген (v4)	-0,3987	0,0078	0,6712	0,4952-0,8928
ФВ (v5)	-0,007	0,0133	0,9931	0,9874-0,9984

ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между чувствительностью и специфичностью. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 84,6%, специфичность – 77,8%, точность классификации – 79,0%, площадь под ROC-кривой – 0,826 (ДИ: 0,747-0,905). ROC-кривая данной модели имеет вид (рис. 2).

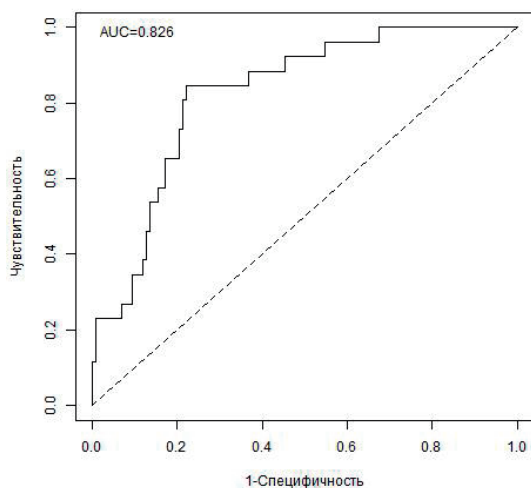


Рисунок 2. – ROC-кривая модели; AUC – площадь под ROC-кривой

Figure 2. – ROC-curve model; AUC – Area Under Curve

Согласно литературным данным, пациенты с ИМ, получающие клопидогрел, отличаются большим разнообразием реактивности тромбоцитов, частота ВОРТ колеблется от 19,1% [9] до 23-29,5% [10, 11], а по некоторым данным, достигает 40,7% [12, 13], что выше, по сравнению с нашими данными – 23,0%. Частота НОРТ в первые-третьи сутки ИМ встречается от 11,2-19,0% [2, 13] до 35,0-38,0% [14, 15], что выше по сравнению с нашими данными – 22,0%.

Согласно нашим данным, пациенты с разным ответом на клопидогрел в первые-вторые сутки ИМ различались по возрасту, уровню общего холестерина, ФВ, CD40L, Р-селектина, гемоглобина, количеству тромбоцитов, лейкоцитов, значениям PCT и TRAP-test. Однако в модель для определения ВОРТ вошли такие показатели, как возраст, количество лейкоцитов в общем анализе крови, значения MPV, PDW, TRAP-test и уровень креатинина. В модель для определения НОРТ – количество лейкоцитов в общем анализе крови, значения MPV, TRAP-test, уровень фибриногена и ФВ. Причем большее количество лейкоцитов ассоциировалось как с развитием ВОРТ, так и НОРТ.

Лейкоциты играют ключевую роль в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса от стадии формирования атеросклеротической бляшки до развития деструктивных изменений и образования тромба в просвете коронарной артерии [16]. Они также могут модулировать функциональную активность тромбоцитов

и эффективность антитромбоцитарной терапии путем секреции цитокинов и других провоспалительных медиаторов, приводя к образованию тромбоцитарно-лейкоцититарных агрегатов, оказывая влияние на процессы взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой, воздействуя на мегакариоциты, меняя тромбоцитопоэз [4, 17]. Предыдущие исследования показали, что чем выше лейкоциты, тем более высокий риск смерти и худший прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [18, 19], это может быть связано не только с более обширными очагами повреждения миокарда при лейкоцитозе, но и с более низкой эффективностью антитромбоцитарной терапии у таких пациентов.

Кроме того, лейкоциты – независимый фактор риска кровотечений у пациентов с ОКС. Так, количество лейкоцитов указано как важная переменная в шкале ACUTY-HORIZONS для оценки риска кровотечения у пациентов с ОКС [20], а также в шкале PRECISE DAPT [21]. Однако пока нет подробного объяснения механизма, через который реализуется данная связь, возможно, это связано с системным воспалением, маркером которого являются повышенные лейкоциты [20]. Li J. et al. в своей работе так же, как и мы, показали взаимосвязь повышенного количества лейкоцитов в общем анализе крови с НОРТ [15].

MPV в определенной степени отражает уровень активации тромбоцитов, так как крупные тромбоциты гемостатически более реакционноспособны, чем тромбоциты нормального размера, и более устойчивы к ингибированию аспирином и клопидогрелом [22, 23]. Существует тесная взаимосвязь между увеличенным MPV и спонтанной агрегацией тромбоцитов [24]. Недавнее исследование показало, что MPV значительно повышался у пациентов с ИМ, и увеличение MPV в определенной степени коррелировало с долгосрочным прогнозом у данных пациентов [25]. Что касается связи MPV с ВОРТ у пациентов с ОКС, то литературные данные противоречивы. Часть исследований демонстрирует подобную связь [26, 27], другими исследованиями связь MPV с ВОРТ не обнаружено [28, 29]. Наше исследование показало, что MPV значимо не различался в подгруппах с разным ответом на клопидогрел, однако данный показатель вошел в обе модели для прогнозирования ВОРТ и НОРТ. Причем модель ВОРТ ассоциировалась с большими значениями MPV, а НОРТ – с меньшими. Согласно литературным данным, MPV также может быть связан с интенсивностью воспалительной реакции в организме, т. к. при воспалении активность тромбоцитов повышается. Характерные признаки воспаления – появление в крови крупных тромбоцитов и микроагрегатов, а также спонтанная агрегация [30].

PDW отражает степень гетерогенности тромбоцитов по размеру (анизотроцитоз тромбоцитов). PDW исследован в меньшей степени, чем MPV, хотя есть работы, показывающие, что PDW – более специфичный маркер активации тромбоцитов, чем MPV [31, 32]. Согласно литературным данным, PDW, как и MPV, связан с

ИМ, тяжестью поражения коронарных сосудов, неблагоприятным прогнозом [33, 34]. В нашем исследовании более высокие значения PDW ассоциировались с ВОРТ, данный показатель вошел в модель прогнозирования ВОРТ. Хотя есть работы, в которых связи PDW с ВОРТ на клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту не обнаружены [29].

Тест с использованием тромбина в качестве индуктора (TRAP-test) позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации. Тромбин – особо сильный физиологический индуктор агрегации, самый сильный активатор тромбоцитов, его влияние не ингибируется АСК или клопидогрелом, но ингибируется блокаторами рецепторов GPIIb/IIIa. Воздействие тромбина на тромбоцит опосредовано собственным рецептором и GPIIb. Ранее в своих работах мы показывали связи TRAP-test и: общим количеством тромбоцитов ($R_s=0,43$; $p<0,000001$), PCT ($R_s=0,39$; $p<0,000001$), PDW ($R_s=0,19$; $p=0,00103$) у пациентов с Q-ИМ в острый период [35]. В литературе данные о связи общей агрегационной активности тромбоцитов и ожидаемым антиагрегантным эффектом двойной антиагрегантной терапии противоречивы. Имеются работы, демонстрирующие подобную связь [36], а есть работы, в которых данной связи не установлено [37]. Есть работы, демонстрирующие связи низких значений TRAP-test с риском кровотечений при ИМ [38], есть работы, в которых подобных связей не обнаружено [39]. В нашем исследовании значения TRAP-test вошли в обе модели для прогнозирования ВОРТ и НОРТ, модель ВОРТ ассоциировалась с большими значениями TRAP-test, НОРТ – с меньшими.

В ряде исследований указывается, что возраст старше 70-75 лет – независимый предиктор ВОРТ на прием клопидогрела [40, 41]. Сниженный эффект клопидогрела можно объяснить снижением функции печени, большей коморбидностью в пожилом возрасте [42]. Хотя в работе N. Tang et al. на большой выборке здоровых 9376 мужчин и 4984 женщин в широком возрастном диапазоне (до 40 и старше 70 лет) было показано отсутствие различий в ADP-индуцированной агрегации тромбоцитов между возрастными подгруппами [43]. Более того, имеются работы, демонстрирующие отсутствие влияния возраста на эффективность тиенопиридинов у пациентов с ИБС [44]. В нашем исследовании пациенты группы ВОРТ были моложе на несколько лет по сравнению с другими группами, и возраст вошел в модель для прогнозирования ВОРТ со знаком минус, хотя мы не включали в исследование пациентов старше 74 лет. С другой стороны, пожилой возраст ассоциируется с риском кровотечений, и как показала работа M. Faggioni и др., увеличение возраста имело более сильную связь с риском смерти и кровотечений, чем с тромботическими явлениями [45].

Имеются работы, показывающие, что ВОРТ связана с низкой функцией почек, а скорость

клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин была независимым предиктором снижения эффективности клопидогрела у пациентов с ОКС [46]. Однако есть ряд работ, в которых не обнаружено связи функции почек с ВОРТ на фоне приема клопидогрела у пациентов с ОКС [40]. Более того, показано, что предиктором кровотечений у пациентов с ИМ на фоне приема клопидогрела и тикагрелора было снижение функции почек, случаи кровотечения были более частыми у пациентов с рСКФ<30 [47]. В наше исследование мы не включали пациентов со СКФ ниже 50 мл/мин, однако уровень креатинина вошел в модель для прогнозирования ВОРТ.

Фибриноген – гликопротеин, предшественник фибрина, I фактор свертывающей системы, играющий важную роль в агрегации тромбоцитов, – также чувствительный маркер воспаления, играющий важную роль в процессах повреждения тканей, ремоделировании и репарации. Рост концентрации фибриногена в плазме, даже в пределах референсных значений, коррелирует с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [48]. Согласно некоторым литературным данным, не было обнаружено связи между агрегацией тромбоцитов и уровнем фибриногена у пациентов, получавших 75 мг клопидогрела либо 500 мг тиклопидина [44], либо получавших тикагрелор или прасугрель [49]. В нашей работе уровень фибриногена достоверно не различался между исследуемыми группами, однако данный показатель со знаком минус вошел в модель для определения риска НОРТ.

ФВ – это крупный мультимерный гликопротеин в плазме, который играет критическую роль в гемостазе и тромбозе, опосредуя адгезию тромбоцитов к поврежденным и активированным сосудам. Дефицит или дисфункция ФВ может привести либо к кровотечению, либо к тромбозу [50]. Согласно литературным данным, повышенные уровни ФВ ассоциировались с ВОРТ к ДАТТ и к клопидогрелу у пациентов с ОКС [17]. В нашей работе ФВ достоверно различался между исследуемыми группами и при попарном сравнении был ниже в группе НОРТ по сравнению с группой ВОРТ и вошел в модель для определения риска НОРТ со знаком минус.

Заключение

В первые-вторые сутки ИМ выявлено 22% пациентов с чрезмерным ответом на клопидогрел и 23% – с недостаточным ответом на клопидогрел.

Детерминанты ВОРТ – возраст, количество лейкоцитов, значения MPV, PDW, спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, и уровень креатинина, чувствительность – 74,2%, специфичность – 74,1%, точность классификации – 74,1% для данной модели.

Детерминанты НОРТ – количество лейкоцитов, значения MPV и спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, уровень фибриногена и ФВ, чувствительность – 84,6%, специфичность – 77,8%, точность классификации – 79,0% для данной модели.

Литература

- 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 / J. L. Reny [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 115, iss. 4. – P. 844-855. – doi: 10.1160/TH15-09-0742.
- Low on-treatment platelet reactivity predicts long-term risk of bleeding after elective PCI / M. D. Čolić [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2015. – Vol. 28, iss. 6. – P. 531-543. – doi: 10.1111/joic.12251.
- The CD40-CD40L system in cardiovascular disease / B. Pamukcu [et al.] // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43, iss. 5. – P. 331-340. – doi: 10.3109/07853890.2010.546362.
- Chaudhary, P. K. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease / P. K. Chaudhary, S. Kim, S. Kim // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, iss. 11. – Art. 6022. – doi: 10.3390/ijms23116022.
- Fontana, P. Platelet Function Test Use for Patients with Coronary Artery Disease in the Early 2020s / P. Fontana, M. Roffi, J. L. Reny // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, iss. 1. – Art. 194. – doi: 10.3390/jcm9010194.
- Pharmacogenomics of Oral Antithrombotic Drugs / F. Storelli [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2016. – Vol. 22, iss. 13. – P. 1933-1949. – doi: 10.2174/1381612822666151208122845.
- Calatzis, A. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation [Electronic resource] / A. Calatzis, R. Loreth, M. Spannagl. – Mode of access: <https://antiplagiarism2014blog.files.wordpress.com/2015/12/sources107.pdf>. – Date of access: 02.03.2023.
- Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л. З. Полонецкий [и др.] // *Медицинская панорама.* – 2005. – № 7. – С. 40-43.
- Half-dose ticagrelor versus high-dose clopidogrel in reducing platelet reactivity in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity (divide study) / G. Z. Liu [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 75, iss. 8. – P. 1059-1068. – doi: 10.1007/s00228-019-02687-0.
- Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing / D. Aradi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, iss. 11. – P. 1061-1070. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
- Large early variation of residual platelet reactivity in acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel: results from assessing platelet activity in coronary heart disease (APACHE) / J. Alfredsson [et al.] // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 136, iss. 2. – P. 335-340. – doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.021.
- High platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: randomized controlled trial comparing prasugrel and clopidogrel / T. Geisler [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0135037. – doi: 10.1371/journal.pone.0135037.
- Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial / D. Aradi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, iss. 24. – P. 1942-1951. – doi: 10.1093/eurheartj/ehz202.
- Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction / J. Alfredsson [et al.] // *Platelets.* – 2019. – Vol. 30, iss. 5. – P. 572-578. – doi: 10.1080/09537104.2018.1479519.
- Similar inflammatory biomarkers reflect different platelet reactivity in percutaneous coronary intervention patients treated with clopidogrel: a large-sample study from China / J. Li [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – Art. 736466. – doi: 10.3389/fcvm.2021.736466.
- White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease / N. G. Kounis [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 139-143. – doi: 10.1177/1076029614531449.
- The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients / A. M. Gori [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 202, iss. 1. – P. 255-262. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.001.
- Anjarwani, S. Leucocytosis as the short-term predictor for mortality in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Anjarwani, K. A. Nugraha, M. R. Fadlan // *Heart. Sci. J.* – 2020. – Vol. 1, № 4. – P. 14-18. – doi: <https://doi.org/10.21776/ub.hsj.2020.001.04.04>.
- Value of hematological and coagulation parameters as prognostic factors in acute coronary syndromes / E. E. Babes [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11, № 5. – Art. 850. – doi: 10.3390/diagnostics11050850.
- A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes / R. Mehran [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, iss. 23. – P. 2556-2566. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.076.
- Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, iss. 10073. – P. 1025-1034. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
- Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования / Л. И. Малинова [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 813-820. – edn: XRGAEH.
- Handtke, S. Large and small platelets – When do they differ? / S. Handtke, T. Thiele // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, iss. 6. – P. 1256-1267. – doi: 10.1111/jth.14788.
- Средний объем тромбоцитов: взаимосвязи с агрегационной активностью тромбоцитов и уровнем экспрессии гликопротеинов IIb-IIIa и Ib / С. Г. Хаспекова [и др.] // *Биомедицинская химия.* – 2014. – Т. 60, вып. 1. – P. 94-108. – doi: 10.18097/PBMC20146001094. – edn: RWVMTN.
- Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction / M. P. Ranjith [et al.] // *Heart Asia.* – 2016. – Vol. 8, iss. 1. – P. 16-20. – doi: 10.1136/heartasia-2015-010696.
- Факторы, влияющие на агрегационную активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом / А. В. Мазуров [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 83-89. – edn: TAOKAV.

27. Clopidogrel versus ticagrelor in the treatment of Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention: effects on platelet function assessed by platelet function tests and mean platelet volume / Y. Zhang [et al.] // *Thromb. J.* – 2021. – Vol. 19. – Art. 97. – doi: 10.1186/s12959-021-00350-2.
28. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor / M. Verdoia [et al.] // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 16, iss. 12. – P. 1739-1747. – doi: 10.1517/14656566.2015.1056151.
29. Relation of platelet indices with platelet reactivity and periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary angioplasty / E. Ricottini [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 121, iss. 9. – P. 1027-1031. – doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.013.
30. Clinical significance of platelet volume and other platelet parameters in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease / L. Ding [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2019. – Vol. 112, № 6. – P. 715-719. – doi: 10.5935/abc.20190058.
31. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study / G. De Luca [et al.] // *Platelets.* – 2010. – Vol. 21, iss. 7. – P. 508-514. – doi: 10.3109/09537104.2010.494743.
32. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation / E. Vagdatli [et al.] // *Hippokratia.* – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 28-32.
33. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure / M. Cetin [et al.] // *Angiology.* – 2014. – Vol. 65, iss. 8. – P. 737-743. – doi: 10.1177/0003319713520068.
34. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / A. Bekler [et al.] // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66, iss. 7. – P. 638-643. – doi: 10.1177/0003319714545779.
35. Пронько, Т. П. Особенности тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной чувствительностью к анти-тромбоцитарной терапии в разные сроки Q-инфаркта миокарда / Т. П. Пронько // *Рецепт.* – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 522-532. – doi: 10.34883/Pl.2022.25.4.018. – edn: MMEVWQ.
36. Behr, T. Monitoring of clopidogrel treatment by multiple electrode platelet aggregometry / T. Behr, W. Behr, W. von Scheidt // *J. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 34, iss. 2. – P. 1-8. – doi: 10.1515/JLM.2010.014et.
37. Николенко, Л. Агрегационная активность тромбоцитов и эффективность антитромботической терапии у лиц с ИБС и СД типа 2 в зависимости от пола / Л. Николенко, Е. Головнева // *Врач.* – 2015. – № 12. – С. 54-56.
38. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / L. A. Małek [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 553-558. – doi: 10.1177/1076029612474715.
39. Bleeding risk assessment using whole blood impedance aggregometry and rotational thromboelastometry in patients following cardiac surgery / M. Petricevic [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 514-526. – doi: 10.1007/s1239-013-0868-1.
40. Factors related to on-treatment platelet aggregation assessed by multiple electrode aggregometry in percutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and aspirin / K. Kukula [et al.] // *Adv. Interv. Cardiol.* – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 210-217. – doi: 10.5114/aic.2017.70188.
41. Clinical outcomes and predictive model of platelet reactivity to clopidogrel after acute ischemic vascular events / Q. Ma [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2019. – Vol. 132, № 9. – P. 1053-1062. – doi: 10.1097/CM9.0000000000000210.
42. Impact of age on in vitro metabolism of clopidogrel: a potential explanation for high on-treatment platelet reactivity in the elderly? / A. Pontis [et al.] // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* – 2022. – Vol. 7, iss. 1. – Art. 100014. – doi: 10.1016/j.rpth.2022.100014.
43. Tang, N. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor: comment / N. Tang, S. Y. Yin // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 14, iss. 7. – P. 1484-1485. – doi: 10.1111/jth.13310.
44. Relation of platelet aggregation and fibrinogen levels to advancing age in aspirin- and thienopyridine-treated patients / K. Koltai [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 295-302.
45. Comparison of age (<75 years vs ≥75 years) and platelet reactivity to the risk of thrombotic and bleeding events after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the ADAPT-DES study) / M. Faggioni [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 125, iss. 5. – P. 685-693. – doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.033.
46. Effects of chronic kidney disease on platelet response to antiplatelet therapy in acute myocardial infarction patients / J. Deng [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 92, № 38. – P. 2674-2676.
47. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function / R. Edfors [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104, iss. 19. – P. 1575-1582. – doi: 10.1136/heartjnl-2017-312436.
48. Luyendyk, J. P. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation / J. P. Luyendyk, J. G. Schoenecker, M. J. Flick // *Blood.* – 2019. – T. 133, № 6. – P. 511-520. – doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
49. Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS / S. Benedikt [et al.] // *Platelets.* – 2021. – Vol. 32, iss. 4. – P. 498-506. – doi: 10.1080/09537104.2020.1766670.
50. Chen, J. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 / J. Chen, D. W. Chung // *Blood.* – 2018. – Vol. 132, № 2. – P. 141-147. – doi: 10.1182/blood-2018-02-769000.

References

1. 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, Berdagué P, Gurbel PA, Yong G, Angiolillo DJ, Aradi D, Beigel R, Campo G, Combes 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(4):844-855. doi: 10.1160/TH15-09-0742.
2. Čolić MD, Čalija BM, Milosavljević BM, Grdinić AG, Angelkov LG, Sagić DŽ, Kruzliak P, Marinković JM, Babić RM, Mrdović IB. Low on-treatment platelet reactivity predicts long-term risk of bleeding after elective PCI. *J Interv Cardiol.* 2015;28(6):531-543. doi: 10.1111/joic.12251.
3. Pamukcu B, Lip GYH, Shantsila E, Snezhitskiy V. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2011;43(5):331-340. doi: 10.3109/07853890.2010.546362.
4. 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.
5. Fontana P, Roffi M, Reny JL. Platelet Function Test Use for Patients with Coronary Artery Disease in the Early 2020s. *J Clin Med.* 2020;9(1):194. doi: 10.3390/jcm9010194.
 6. Storelli F, Daali Y, Desmeules J, Reny JL, Fontana P. Pharmacogenomics of Oral Antithrombotic Drugs. *Curr Pharm Des.* 2016;22(13):1933-1949. doi: 10.2174/1381612822666151208122845.
 7. Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate platelet function analysis-application and interpretation [Internet]. Available from: <https://antiplagiarism2014blog.files.wordpress.com/2015/12/sources107.pdf>
 8. Poloneckij LZ, Shancilo JeCh, Lahanko LN, Gul LM, Poloneckij OL, Poloneckij IL. Issledovanie vazomotornoj funkcii jendotelija plechevoj arterii s ispolzovaniem impedansnoj tehnologii u bolnyh aterosklerozom. *Medicinskaja panorama.* 2005;(7):40-43. (Russian).
 9. Liu GZ, Zhang, Sun DH, Shi J, Bo WL, Wang WN, Zhang CY, Wang ZH, Feng W, He MJ, Liu YY, Li S, Zheng LQ, Li Y. Half-dose ticagrelor versus high-dose clopidogrel in reducing platelet reactivity in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity (divide study). *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(8):1059-1068. doi: 10.1007/s00228-019-02687-0.
 10. Aradi D, Tornyos A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, Falukozy J, Veress G, Magyari B, Horvath IG, Komocsi A. Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1061-1070. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
 11. Alfreðsson J, Lindahl TL, Gustafsson KM, Janzon M, Jonasson L, Logander E, Nilsson L, Swahn E. Large early variation of residual platelet reactivity in acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel: results from assessing platelet activity in coronary heart disease (APACHE). *Thromb Res.* 2015;136(2):335-340. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.021.
 12. Geisler T, Booth J, Tavlaki E, Karathanos A, Müller K, Droppa M, Gawaz M, Yanez-Lopez M, Davidson SJ, Stables RH, Banya W, Zaman A, Flather M, Dalby M. High platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: randomised controlled trial comparing prasugrel and clopidogrel. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135037. doi: 10.1371/journal.pone.0135037.
 13. Aradi D, Gross L, Trenk D, Geisler T, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Dezsi CA, Ruzsa Z, Ungi I, Rizas KD, May AE, Mügge A, Zeiher AM, Holdt L, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Huczek Z, Hadamitzky M, Massberg S, Sibbing D. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J.* 2019;40(24):1942-1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehz202.
 14. Alfreðsson J, Swahn E, Gustafsson KM, Janzon M, Jonasson L, Logander E, Nilsson L, Lindahl TL. 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.
 15. Li J, Yuan D, Jiang L, Tang X, Xu J, Song Y, Chen J, Qiao S, Yang Y, Gao R, Xu B, Yuan J, Zhao X. Similar inflammatory biomarkers reflect different platelet reactivity in percutaneous coronary intervention patients treated with clopidogrel: a large-sample study from China. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:736466. doi: 10.3389/fcvm.2021.736466.
 16. Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(2):139-143. doi: 10.1177/1076029614531449.
 17. Gori AM, Cesari F, Marcucci R, Giusti B, Paniccia R, Antonucci E, Gensini GF, Abbate R. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):255-262. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.001.
 18. Anjarwani S, Nugraha KA, Fadlan MR. Leucocytosis as the short-term predictor for mortality in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Sci. J.* 2020;1(4):14-18. doi: 10.21776/ub.hsj.2020.001.04.04.
 19. Babes EE, Zaha DC, Tit DM, Nechifor AC, Bungau S, Andronie-Cioara FL, Behl T, Stoicescu M, Munteanu MA, Rus M, Toma MM, Brisc C. Value of hematological and coagulation parameters as prognostic factors in acute coronary syndromes. *Diagnostics.* 2021;11(5):850. doi: 10.3390/diagnostics11050850.
 20. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2556-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.076.
 21. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5.
 22. Malinova LI, Furman NV, Dolotovskaya PV, Puchinyan NF, Kiselev AR. Platelet indices as markers of platelet turnover and aggregation: pathophysiological interpretation, clinical impact, perspectives in research (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2017;13(4):813-820. edn: XRGAEH. (Russian).
 23. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets – (When) do they differ? *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1256-1267. doi: 10.1111/jth.14788.
 24. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, Yakushkin VV, Naimushin YaA, Sirotkina OV, Zaytseva NO, Ruda MYa, Mazurov AV. Mean platelet volume: interactions with platelet aggregation activity and glycoprotein IIb-IIIa and Ib expression levels. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2014;60(1):94-108. doi: 10.18097/PBMC20146001094. edn: RWVMTN. (Russian).
 25. Ranjith MP, Divyaraj R, Mathew D, George B, Krishnan MN. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. *Heart Asia.* 2016;8(1):16-20. doi: 10.1136/heartasia-2015-010696.
 26. Mazurov AV, Zyuryaev IT, Khaspekova SG, Yakushkin VV, Sirotkina OV, Ruda MYa. Factors influencing platelet aggregation activity in patients with acute coronary syndrome. *Therapeutic Archive.* 2014;86(9):83-89. – edn: TAOKAV. (Russian).
 27. Zhang Y, Peng R, Li X, Cheng G, Wang X, Yu J, Hua

- M, Chen X, Zhou Z. Clopidogrel versus ticagrelor in the treatment of Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention: effects on platelet function assessed by platelet function tests and mean platelet volume. *Thromb J*. 2021;19:97. doi: 10.1186/s12959-021-00350-2.
28. 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(12):1739-1747. doi: 10.1517/14656566.2015.1056151.
 29. Ricottini E, Mangiacapra F, Nusca A, Melfi R, Cavallari I, Miglionico M, Gallo P, Pozzilli P, Di Sciascio G. Relation of platelet indices with platelet reactivity and periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2018;121(9):1027-1031. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.01.013.
 30. Ding L, Sun L, Wang F, Zhu L, Zhang T, Hua F. Clinical significance of platelet volume and other platelet parameters in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(6):715-719. doi: 10.5935/abc.20190058.
 31. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Secco GG, Cassetti E, Verdoia M, Schaffer A, Coppo L, Bellomo G, Marino P. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets*. 2010;21(7):508-514. doi: 10.3109/09537104.2010.494743.
 32. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;14(1):28-32.
 33. Cetin M, Bakirci EM, Baysal E, Tasolar H, Balli M, Cakici M, Abus S, Akturk E, Ozgul S. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure. *Angiology*. 2014;65(8):737-743. doi: 10.1177/0003319713520068.
 34. Bekler A, Ozkan MTA, Tenekecioglu E, Gazi E, Yener AU, Temiz A, Altun B, Barutcu A, Erbag G, Binnetoglu E. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015;66(7):163-743. doi: 10.1177/0003319714545779.
 35. Pronko TP. Features of platelet hemostasis in patients with various sensitivity to anti-platelet therapy in different terms of Q-wave myocardial infarction. *Recipe*. 2022;25(4):522-532. doi: 10.34883/PI.2022.25.4.018. edn: MMEVWQ. (Russian).
 36. Behr T, Behr W, von Scheidt W. Monitoring of clopidogrel treatment by multiple electrode platelet aggregometry. *J Lab Med*. 2010;34(2):1-8. doi: 10.1515/JLM.2010.014et.
 37. Nikolenko L, Golovneva E. Platelet antiaggregatory activity and antithrombotic therapy efficiency in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus in relation to gender. *Vrach*. 2015;(12):54-56. edn: VCOQEH. (Russian).
 38. Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiewak M, Woźniak K, Waś J, Miśko J, Rużyło W, Witkowski A. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;20(5):553-558. doi: 10.1177/1076029612474715.
 39. Petricevic M, Biocina B, Milicic D, Konosic S, Svetina L, Lekic A, Zdilar B, Burcar I, Milosevic M, Brahimaj R, Samardzic J, Gasparovic H. Bleeding risk assessment using whole blood impedance aggregometry and rotational thromboelastometry in patients following cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(4):514-526. doi: 10.1007/s11239-013-0868-1.
 40. Kukula K, Kłopotowski M, Was J, Wrobel A, Jamiolkowski J, Debski A, Bekta P, Chmielak Z, Witkowski A. Factors related to on-treatment platelet aggregation assessed by multiple electrode aggregometry in percutaneous coronary intervention patients on clopidogrel and aspirin. *Adv Interv Cardiol*. 2017;13(3):210-217. doi: 10.5114/aic.2017.70188.
 41. Ma Q, Chen GZ, Zhang YH, Zhang L, Huang LA. Clinical outcomes and predictive model of platelet reactivity to clopidogrel after acute ischemic vascular events. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(9):1053-1062. doi: 10.1097/CM9.0000000000000210.
 42. Pontis A, Delavenne X, Verdier MC, Hodin S, Andriamaharo A, Gueret P, Nedelec-Gac F, Bachelot-Loza C, Gaussem P, Gouin-Thibault I. Impact of age on in vitro metabolism of clopidogrel: a potential explanation for high on-treatment platelet reactivity in the elderly? *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):100014. doi: 10.1016/j.rpth.2022.100014.
 43. Tang N, Yin SY. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor: comment. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1484-1485. doi: 10.1111/jth.13310.
 44. Koltai K, Feher G, Kenyeres P, Lenart I, Alexy T, Horvath B, Marton Z, Kesmarky G, Toth K. Relation of platelet aggregation and fibrinogen levels to advancing age in aspirin- and thienopyridine-treated patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2008;40(4):295-302.
 45. Faggioni M, Redfors B, Crowley A, Claessen BE, Farhan S, Mastoris I, Witzenbichler B, Maehara A, Weisz G, Genereux P, Ben-Yehuda O, Mehran R, Kirtane AJ, Stone GW. Comparison of age (<75 years vs ≥75 years) and platelet reactivity to the risk of thrombotic and bleeding events after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the ADAPT-DES study). *Am J Cardiol*. 2020;125(5):685-693. doi: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.11.033.
 46. Deng J, Han YL, Wang XZ, Zhao X, Zhang H, Zhou TN. Effects of chronic kidney disease on platelet response to antiplatelet therapy in acute myocardial infarction patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012;92(38):2674-2676.
 47. Edfors R, Sahlen A, Szummer K, Renlund H, Evans M, Carrero JJ, Spaak J, James SK, Lagerqvist B, Varenhorst C, Jernberg T. Outcomes in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel after acute myocardial infarction stratified by renal function. *Heart*. 2018;104(19):1575-1582. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312436.
 48. Luyendyk JP, Schoenecker JG, Flick MJ. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*. 2019;133(6):511-520. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.
 49. Biesinger BS, Gasecka A, Perkmann T, Wojta J, Lesiak M, Grygier M, Eyileten C, Postula M, Filipiak KJ, Toma A, Hengstenberg C, Siller-Matula JM. Inflammatory state does not affect the antiplatelet efficacy of potent P2Y12 inhibitors in ACS. *Platelets*. 2021;32(4):498-506. doi: 10.1080/09537104.2020.1766670.
 50. Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood*. 2018;132(2):141-147. doi: 10.1182/blood-2018-02-769000.

DETERMINANTS OF HIGH AND LOW PLATELET RESIDUAL REACTIVITY ON DAY 1-2 OF MYOCARDIAL INFARCTION WHEN TAKING CLOPIDOGREL

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

The aim of the study was to determine the clinical and laboratory factors that determine high and low platelet reactivity in patients taking clopidogrel on day 1-2 of myocardial infarction (MI).

Material and Methods. A total of 405 patients (322 men and 83 women) with MI aged 31 to 74 years were examined. Group 1 included patients with low residual platelet reactivity (LRPR) – 89 people, group 2 consisted of patients with optimal platelet reactivity (OPR) – 223 people, group 3 was composed of patients with high residual platelet reactivity (HRPR) – 93 people. Platelet aggregation was assessed on a Multiplate impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers. A blood test and a study of morphometric parameters of platelets were performed by the cytoflow method on an automated hematology analyzer Sysmex XS-500i (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 were assessed in 150 people on the enzyme immunoassay analyzer Sunrise (TECAN, Austria) using Fine Biotech kits (China). All studies were performed upon admission to the hospital on day 1-2 of MI (at least 12 hours after the administration of a loading dose of clopidogrel).

Results. A one-way linear regression analysis identified the following factors that independently affect the value of the ADP-test: age ($\beta=-0.21$, 95% CI: -0.42 – -0.0095; $p=0.04$); total cholesterol ($\beta=1.4$, 95% CI: 0.26–2.56; $p=0.04$); white blood cell count ($\beta= 0.57$, 95% CI: 0.003–1.14; $p=0.049$); hemoglobin ($\beta=-0.16$, 95% CI: -0.27 – -0.044; $p=0.0067$); platelet count ($\beta=1.4$, 95% CI: 0.26 – 2.56; $p=0.04$); PCT ($\beta=76.8$, 95% CI: 41.5 – 112.1; $p=0.000024$); TRAP-test ($\beta=0.4$, 95% CI: 0.33–0.46; $p<0.000001$); CD40L ($\beta=0.044$, 95% CI: 0.013–0.074; $p=0.005$); sP-selectin ($\beta=2.3$, 95% CI: 0.63 – 3.97; $p=0.007$); VWF ($\beta=0.06$, 95% CI: 0.016 – 0.11; $p=0.0085$). To determine the probability of HRPR developing a binary logistic regression model was constructed based on the observational data of a sample of 398 patients, which included the following indicators: age, white blood cell count, mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) values, results of TRAP-test and the level of creatinine.

At the probability cut-off $p=0.4746$, the sensitivity of the constructed model was 74.2%, specificity – 74.1%, classification accuracy – 74.1%, the area under the ROC-curve – 0.795 (CI: 0.745 – 0.844). To determine the probability of developing LRPR, a binary logistic regression model was constructed based on the observational data of 143 patients, which included the following indicators: the number of leukocytes, MPV and TRAP-test values, fibrinogen and VWF levels. With a probability cut-off $p=0.5589$, the sensitivity of this model was 84.6%, specificity – 77.8%, classification accuracy – 79.0%, the area under the ROC-curve – 0.826 (CI: 0.747 – 0.905).

Conclusion. On days 1-2 of MI, 22% of patients with an excessive response to clopidogrel and 23% with an insufficient response to clopidogrel were identified. The determinants of HRPR are age, white blood cell count, MPV, PDW, TRAP-test and creatinine levels. The determinants of LRPR are white blood cell count, MPV values, spontaneous platelet aggregation, detected by the TRAP-test, the level of fibrinogen and VWF.

Keywords: myocardial infarction, clopidogrel, high and low residual platelet reactivity.

For citation: Pronko TP, Snezhitskiy VA, Kapytski AV. Determinants of high and low platelet residual reactivity on day 1-2 of myocardial infarction. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(4):352-363. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-4-352-363>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах/About the authors

*Пронько Татьяна Павловна / Pronko Tatyana, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246
Снежицкий Виктор Александрович / Snezhitskiy Victor, e-mail: vsnez@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1706-1243
Копыцкий Андрей Витальевич / Kapytskiy Andrey, e-mail: andrey_cop@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1862-4300

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 23.05.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 06.07.2023