

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.2.2300>

ДЕТЕРМИНАНТЫ ПОВТОРНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ 30 ДНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, С.А. Ляликов

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь
tanya_pronko@mail.ru

УДК 616.127-005.8:616.132.2-005.4

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогноз, высокая остаточная реактивность тромбоцитов, полиморфизм генов CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2, eNOS3.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, С.А. Ляликов. Детерминанты повторных ишемических событий в течение 30 дней у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 2, С. 2300–2308.

Цель. Определить детерминанты повторных ишемических событий в течение 30 дней у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

Методы. В проспективное обсервационное исследование включены 405 пациентов, разделенные на основании конечных точек на 2 группы, группа 1 – 369 человек без событий, группа 2 – 36 пациентов с повторными ишемическими событиями (тромбоз стента, рецидив инфаркта миокарда, периинфарктная стенокардия). Выполнены исследования в 1–2 сутки ИМ: мультиэлектродная агрегометрия, общий анализ крови с тромбоцитарными индексами, иммуноферментное определение растворимого лиганда CD40, sP-селектина, фактора Виллебранда и эндотелина-1, генотипирование CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2, eNOS3 генов.

Результаты. При помощи пошагового дискриминантного анализа построено уравнение: $Y = -15,9829 + 0,0211 \times X1 + 0,0777 \times X2 + 1,1012 \times X3 + 0,0183 \times X4 + 0,1002 \times X5 + 0,0455 \times X6 + 0,1653 \times X7 + 0,5568 \times X8 + 0,1546 \times X9 + 0,3175 \times X10$, где: X1 – возраст, годы; X2 – окружность талии, см; X3 – ФК NYHA; X4 – скорость оседания эритроцитов, мм/ч; X5 – количество лейкоцитов в общем анализе крови; X6 – значение ADP-test (U) агрегатограммы; X7 – содержание фибриногена (г/л) в плазме крови; X8 – результаты генотипирования полиморфного маркера G681A (*2)

гена CYP2C19, где носительство генотипа GG = 0, носительство генотипа GA = 1, носительство генотипа AA = 2; X9 – результаты генотипирования полиморфного маркера C807T гена ITGA2, где носительство генотипа CC = 0, носительство генотипа CT = 1, носительство генотипа TT = 2; X10 – результаты генотипирования полиморфного маркера T786C гена eNOS3, где носительство генотипа TT = 0, носительство генотипа TC = 1, носительство генотипа CC = 2. Если $Y > 0$ – вероятность развития повторных коронарных событий в течение 30 суток от начала развития ИМ высокая. Если $Y \leq 0$ – вероятность развития повторных коронарных событий в течение 30 суток от начала развития ИМ невысокая. Диагностическая чувствительность модели составляет 77,7%, диагностическая специфичность – 80,0%, точность – 77,9%, прогностическая значимость отрицательного результата (благоприятный прогноз) – 97,6%, прогностическая значимость положительного результата (неблагоприятный прогноз) – 25,3%.

Заключение. На краткосрочный прогноз оказывают влияние возраст, абдоминальное ожирение, воспаление и недостаточная эффективность клопидогрела, носительство мутантных аллелей генов CYP2C19, ITGA2 и eNOS3, продукты которых влияют на метаболизм клопидогрела и активность тромбоцитов.

DETERMINANTS OF RECURRENT ISCHEMIC EVENTS WITHIN 30 DAYS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

T.P. Pronko, V.A. Snezhitskiy, S.A. Lialikau

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Key words: myocardial infarction, prognosis, high residual platelet reactivity, polymorphism of the CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2, eNOS3 genes.

FOR REFERENCES. T.P. Pronko, V.A. Snezhitskiy, S.A. Lialikau. Determinants of recurrent ischemic events within 30 days in patients with acute myocardial infarction. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 2, pp. 2300–2308.

Aim. To identify the determinants of recurrent ischemic events within 30 days in patients with acute myocardial infarction (MI).

Methods. The prospective observational study included 405 patients, divided into 2 groups based on endpoints. Group 1 included 369 people without events; group 2 included 36 patients with recurrent ischemic events (stent thrombosis, recurrent myocardial infarction, peri-infarction angina). The following studies were performed: multielectrode aggregometry, blood test with platelet indices, enzyme-linked immunosorbent determination of soluble CD40 ligand, sP-selectin, von Willebrand factor and endothelin-1 on days 1–2 of MI, genotyping of CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2, eNOS3 genes.

Results. Using step-by-step discriminant analysis, the following equation was constructed: $Y = -15,9829 + 0,0211 \times X1 + 0,0777 \times X2 + 1,1012 \times X3 + 0,0183 \times X4 + 0,1002 \times X5 + 0,0455 \times X6 + 0,1653 \times X7 + 0,5568 \times X8 + 0,1546 \times X9 + 0,3175 \times X10$, where: X1 – age, years; X2 – waist circumference, cm; X3 – NYHA FC; X4 – erythrocyte sedimentation rate in a blood test, mm/h; X5 – the number of leukocytes in a blood test; X6 – ADP-test (U) value of the aggregogram; X7 – fibrinogen level (g/l) in blood plasma; X8 – results

of genotyping of the polymorphic marker G681A (*2) of the CYP2C19 gene, where carriage of genotype GG = 0, carriage of genotype GA = 1, carriage of genotype AA = 2; X9 – results of genotyping of the C807T polymorphic marker of the ITGA2 gene, where carriage of genotype CC = 0, carriage of genotype ST = 1, carriage of genotype TT = 2; X10 – results of genotyping of the T786C polymorphic marker of the eNOS3 gene, where carriage of the TT genotype = 0, carriage of the TC genotype = 1, carriage of the CC genotype = 2. If $Y > 0$, the probability of developing recurrent ischemic events within 30 days from the onset of MI is high. If $Y \leq 0$, the probability of developing recurrent ischemic events within 30 days from the onset of MI is low. The diagnostic sensitivity of the model is 77.7%, diagnostic specificity is 80.0%, accuracy is 77.9%, the predictive value of a negative result (favorable prognosis) is 97.6%, the predictive value of a positive result (unfavorable prognosis) is 25.3%.

Conclusions. Short-term prognosis is influenced by age, abdominal obesity, inflammation and insufficient efficacy of clopidogrel, carriage of mutant alleles of the CYP2C19, ITGA2 and eNOS3 genes, the products of which affect the metabolism of clopidogrel and platelet activity.

Введение

Вероятность развития повторных ишемических событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) сохраняется на протяжении длительного времени, что диктует необходимость усиления мер вторичной профилактики для данной категории пациентов. Однако, при имеющемся многообразии прогностических факторов, их роль в развитии повторных ишемических событий остается дискуссионной [1, 2]. Одним из маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом является высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ), которая может быть связана с недостаточной эффективностью двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [3, 4]. Важную роль в тромбообразовании играют воспаление, дисфункция эндотелия, которые могут влиять на эффективность антитромбоцитарных лекарственных средств [5, 6]. Определенный вклад в неблагоприятный прогноз может вносить полиморфизм генов, связанных с рецепторами тромбоцитов, ферментами-метаболизаторами антитромбоцитарных лекарственных средств и эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS3), так как генетические изменения в вышеуказанных генах меняют функциональную активность тромбоцитов и могут модулировать эффекты ДАТТ [7–9]. Существуют сведения о недостаточной эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) у носителей полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов фибриногена (ITGB3) T1565C, коллагена (ITGA2) C807T, а также гена eNOS3 T786C [10, 11]. Модулировать эффективность клопидогрела могут полиморфные варианты генов тромбоцитарных рецепторов: пуринергических (P2RY12) H1/H2, фибриногена (ITGB3) T1565C и коллагена (ITGA2) C807T, а также полиморфные варианты гена eNOS3 (T786C) и гена изофермента CYP2C19 (G681A) [10–12].

Гетерогенность факторов риска неблагоприятного прогноза после перенесенного ИМ указывает на необходимость стратификации подгрупп пациентов, у которых эффективность ДАТТ может быть снижена, и индивидуализированный подход к назначению антитромбоцитарных лекарственных средств может выступать обоснованной стратегией вторичной профилактики в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: определить детерминанты повторных ишемических событий в течение 30 дней у пациентов с острым ИМ.

Материалы и методы

В течение 30 дней проводилось проспективное наблюдательное исследование за пациентами с острым ИМ. Прогноз строился с применением так называемой комбинированной конечной точки, включающей в себя следующие события: развитие перинфарктной стенокардии, развитие тромбоза стента, рецидив инфаркта миокарда. Комбинированная конечная точка была выбрана из-за малого размера выборки и наличия общих патофизиологических механизмов для развития всех перечисленных состояний. В зависимости от исхода пациенты были поделены на 2 группы: группу I составили 369 человек без повторных событий, группу II – 36 человек, у которых в течение 30 дней развилось повторное событие: тромбоз стента – 11 человек, рецидив инфаркта миокарда – 10 человек, перинфарктная стенокардия – 15 человек. Стационарный этап лечения и последующий стационарный этап реабилитации пациентов проводился в клиниках г. Гродно. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым пациентом, включенным в исследование.

Критерии включения и не включения в исследование, проводимая терапия описаны нами ранее [11].

В 1–2 день от начала развития ИМ проходила диагностика. Общепринятые показатели биохимического анализа крови исследовали на анализаторе BS-200, Китай. Коагулограмма с определением содержания фибриногена выполнена на коагулометре Sysmex CS-2000i, Япония. Общий анализ крови с определением тромбоцитарных индексов выполнялся на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

При помощи иммуноферментного анализа определялось содержание sP-селектина и растворимого лиганда CD40 у 140 человек, фактора Виллебранда и эндотелина-1 – у 150 человек на анализаторе Sunrise TECAN, Австрия, наборы тест систем Fine Biotech, Китай. Реовазографическим методом на «Импекарде-М», Беларусь определялась эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) у 262 человек при помощи пробы с реактивной гиперемией.

На агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) исследовалась агрегация тромбоцитов, ВОРТ к АСК определялась по данным ASPI-test (индуктор арахидоновая кислота) при значении площади под агрегационной кривой выше 30 U, ВОРТ к клопидогрелу – по данным ADP-test (индуктор – аденозин-5'-дифосфат) при значении площади под агрегационной кривой выше 50 U. TRAP-test (индуктор пептид активатор тромбин рецепторов) использовался для изучения потенциальной агрегационной активности тромбоцитов.

Набор реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1» (НПК «Синтол», Россия) использовался для экстракции ДНК из лейкоцитов крови. Технология полимеразной цепной реакции (ПЦР) проведена у 400 человек. Для определения генотипов полиморфных локусов гена тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3 (Leu33Pro), rs5918, гена фермента-метаболизатора цитохрома CYP2C19 (G681A), rs4244285, гена тромбоцитарного рецептора коллагена ITGA2 (C807T), rs1126643 использовали реагенты (НПК «Синтол», Россия), гена eNOS (T786C) rs2070744 – реагенты «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», Россия), амплификатор Rotor Geene (Qiagen, Германия), проводилась флуоресцентная детекция в режиме реального времени. Для определения полиморфизма H1/H2 (T744C), rs2046934 использовали реагенты НПФ «Литех» (Россия), амплификатор (термоциклер) Applied Biosystems 2720 (Thermal Cycler, США), проводилась электрофоретическая детекция с применением камеры трансклюминатора GelDoc™ XR+ (BioRad, США).

Программа STATISTICA 10,0 использовалась для проведения статистического анализа данных. Описательные статистики показаны в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]), так как все

численные показатели были распределены по законам, отличным от нормального (для проверки нормальности использовался критерий Лиллиефорса). U-критерий Манна – Уитни использовался для сравнения двух независимых групп. Критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса использовался для сравнения долей (процентов) бинарных переменных. Критерий χ^2 использовался для оценки соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга. Относительный риск рассчитывали при помощи таблиц сопряженности. Для выявления наиболее значимых предикторов, влияющих на прогноз, проводился пошаговый дискриминантный анализ. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 приведена информация по клиническим данным и исследуемым показателям в группах с разным прогнозом.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечается более длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), чаще встречались перенесенные ранее ИМ, ВОРТ как на АСК, так и на клопидогрел, и на оба лекарственных средства одновременно, были более высокие значения индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ADP-test, более высокое содержание креатинина, более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), ширины распределения тромбоцитов по их объему (PDW), количества эритроцитов и гемоглобина по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом.

У пациентов с ВОРТ на АСК риск развития повторных коронарных событий был выше, по сравнению с пациентами без ВОРТ на АСК (ОР 1,82, 95%ДИ (1,21–2,73), $p = 0,0039$). У пациентов с ВОРТ на клопидогрель риск развития повторных коронарных событий был выше, по сравнению с пациентами без ВОРТ (ОР 1,97, 95%ДИ (1,28–3,04), $p = 0,0022$). У пациентов с ВОРТ к обоим лекарственным средствам одновременно риск развития повторных коронарных событий был выше, по сравнению с пациентами без ВОРТ (ОР 2,49, 95%ДИ (1,31–4,74), $p = 0,0054$).

Ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга соответствовало распределение частот генотипов все исследуемых генов, а именно: CYP2C19 $\chi^2 = 0,25$, $p = 0,61$; P2RY12 $\chi^2 = 0,34$, $p = 0,55$; ITGA2 $\chi^2 = 0,07$, $p = 0,79$; ITGB3 $\chi^2 = 0,8$, $p = 0,37$; eNOS3 $\chi^2 = 0,16$, $p = 0,69$.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов исследуемых генов в группах с разным прогнозом представлено в таблице 2.

Исследуемые параметры	Группа 1	Группа 2	p
Возраст, лет	58,0 [51,0; 64,0]	59,0 [54,0; 65,5]	p = 0,2
Мужчины / Женщины, n (%)	295 (79,9%) / 74 (20,1%)	27 (75,0%) / 9 (25,0%)	$\chi^2 = 0,24$; p = 0,63
Q-ИМ / non-Q-ИМ, n (%)	299 (81,0%) / 70 (19,0%)	28 (77,8%) / 8 (22,2%)	$\chi^2 = 0,06$; p = 0,8
Локализация ИМ (передний / нижний и задне-базальный), n (%)	176 (47,7%) / 193 (52,3%)	20 (55,6%) / 16 (44,4%)	$\chi^2 = 0,53$; p = 0,47
ФК по NYHA, n (%)			$\chi^2 = 18,2$; p < 0,001
1	72 (19,5%)	2 (5,6%)	
2	254 (68,8%)	21 (58,3%)	
3	43 (11,7%)	13 (36,1%)	
Реперфузионная терапия			
ТЛТ	27 (7,3%)	3 (8,3%)	
ТЛТ + ЧКВ	91 (24,7%)	8 (22,2%)	$\chi^2 = 0,5$; p = 0,92
ЧКВ	221 (59,9%)	21 (58,3%)	
Консервативно	30 (8,1%)	4 (11,1%)	
Количество имплантированных стентов	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	p = 0,78
АГ, n (%)	358 (97,0%)	34 (94,4%)	$\chi^2 = 0,12$; p = 0,73
Продолжительность АГ, лет	5,0 [1,0; 12,0]	9,0 [3,0; 20,0]	p = 0,035
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 2,0]	0,3 [0,0; 9,0]	p = 0,022
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	51 (13,8%)	11 (30,6%)	$\chi^2 = 5,8$; p = 0,016
Сахарный диабет, n (%)	44 (11,9%)	8 (22,2%)	$\chi^2 = 2,3$; p = 0,13
Отягощенная наследственность, n (%)	212 (57,5%)	23 (63,9%)	$\chi^2 = 0,33$; p = 0,57
Курение, n (%)	250 (67,8%)	16 (44,4%)	$\chi^2 = 6,9$; p = 0,009
Продолжительность курения, лет	30,0 [20,0; 40,0]	35,0 [24,0; 40,0]	p = 0,62
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [15,0; 30,0]	20,0 [20,0; 30,0]	p = 0,74
Индекс массы тела, кг/м²	27,8 [25,1; 30,9]	29,1 [27,3; 33,6]	p = 0,009
Окружность талии, см	98,0 [92,0; 106,0]	103,0 [97,5; 110,5]	p = 0,008
Лица с ожирением	117 (31,7%)	15 (41,7%)	$\chi^2 = 1,1$; p = 0,3
Тропонин, нг/л	3,8 [0,8; 10,7]	6,0 [0,7; 10,0]	p = 0,93
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	7,1 [6,1; 8,3]	7,0 [5,9; 8,4]	p = 0,76
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 [4,9; 6,0]	5,6 [5,1; 7,4]	p = 0,08
Общий холестерин, ммоль/л	6,2 [5,2; 7,5]	6,1 [4,8; 7,5]	p = 0,53
Креатинин, мкмоль/л	86,0 [78,0; 98,7]	93,0 [81,0; 105,4]	p = 0,035
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м²	81,0 [70,0; 92,0]	69,0 [62,5; 83,0]	p = 0,003
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	10,1 [8,2; 12,1]	10,1 [8,7; 12,0]	p = 0,55
Эритроциты $\times 10^{12}$/л	4,7 [4,4; 5,1]	4,6 [4,3; 4,8]	p = 0,036
Гемоглобин, г/л	149,0 [139,0; 161,0]	140,0 [134,0; 153,0]	p = 0,015
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	212,0 [176,0; 250,0]	214,0 [185,0; 263,0]	p = 0,33
MPV, фл	4,8 [4,1; 5,7]	5,0 [3,9; 6,4]	p = 0,60
PDW, %	18,3 [17,6; 18,7]	18,0 [17,2; 18,4]	p = 0,04
PCT, %	0,1 [0,08; 0,13]	0,1 [0,09; 0,16]	p = 0,67
P-LCR, %	25,0 [21,0; 30,0]	30,0 [22,4; 34,0]	p = 0,11
СОЭ, мм/ч	11,0 [6,0; 20,0]	15,0 [8,0; 24,0]	p = 0,04
ASPI-test, U	18,0 [11,0; 28,5]	24,0 [12,0; 42,0]	p = 0,085
ADP-test, U	29,0 [19,0; 45,0]	47,5 [26,0; 59,0]	p = 0,002
TRAP-test, U	76,0 [58,0; 95,0]	85,5 [65,0; 100,5]	p = 0,066
ВОРТ на АСК, n (%)	90 (24,4%)	16 (44,4%)	$\chi^2 = 5,83$; p = 0,016
ВОРТ на клопидогрел, n (%)	78 (21,1%)	15 (41,7%)	$\chi^2 = 6,7$; p = 0,0097
ВОРТ на АСК + клопидогрел, n (%)	37 (10,0%)	9 (25,0%)	$\chi^2 = 5,9$; p = 0,016
Эндотелин-1, пг/мл	3,9 [2,7; 6,2]	3,9 [2,5; 6,4]	p = 0,88
Фактор Виллебранда, нг/мл	194,5 [147,2; 251,8]	187,3 [158,5; 204,6]	p = 0,74
CD40L, пг/мл	217,4 [170,9; 285,5]	274,3 [178,1; 334,8]	p = 0,31
P-селектин, нг/мл	3,9 [2,9; 5,2]	4,1 [3,9; 6,0]	p = 0,18
СРБ, мг/л	11,9 [5,0; 23,0]	10,0 [4,5; 57,0]	p = 0,79
Фибриноген, г/л	3,4 [2,8; 4,2]	3,6 [3,0; 4,5]	p = 0,16
ЭЗВД, %	-12,0 [-21,0; 10,5]	-5,5 [-17,5; 15,4]	p = 0,5

Таблица 1.
Клинические данные
и исследуемые
показатели в группах
с разным прогнозом

Примечание: ФК по NYHA – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT – тромбокрит, P-LCR – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Table 1.
Clinical data and study parameters in groups with different prognosis

Study parameters	Group 1	Group 2	p
Age, years	58.0 [51.0; 64.0]	59.0 [54.0; 65.5]	p = 0.2
Men / Women, n (%)	295 (79.9%) / 74 (20.1%)	27 (75.0%) / 9 (25.0%)	$\chi^2 = 0.24; p = 0.63$
Q-MI / non-Q-MI, n (%)	299 (81.0%) / 70 (19.0%)	28 (77.8%) / 8 (22.2%)	$\chi^2 = 0.06; p = 0.8$
Localization of MI (anterior / inferior and posterior basal), n (%)	176 (47.7%) / 193 (52.3%)	20 (55.6%) / 16 (44.4%)	$\chi^2 = 0.53; p = 0.47$
NYHA FC, n (%)			
1	72 (19.5%)	2 (5.6%)	$\chi^2 = 18.2; p < 0.001$
2	254 (68.8%)	21 (58.3%)	
3	43 (11.7%)	13 (36.1%)	
Reperfusion therapy			
TLT	27 (7.3%)	3 (8.3%)	$\chi^2 = 0.5; p = 0.92$
TLT + PCI	91 (24.7%)	8 (22.2%)	
PCI	221 (59.9%)	21 (58.3%)	
Conservatively	30 (8.1%)	4 (11.1%)	
Number of implanted stents	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	p = 0.78
AH, n (%)	358 (97.0%)	34 (94.4%)	$\chi^2 = 0.12; p = 0.73$
Duration of hypertension, years	5.0 [1.0; 12.0]	9.0 [3.0; 20.0]	p = 0.035
Duration of IHD, years	0.0 [0.0; 2.0]	0.3 [0.0; 9.0]	p = 0.022
History of MI, n (%)	51 (13.8%)	11 (30.6%)	$\chi^2 = 5.8; p = 0.016$
Diabetes mellitus, n (%)	44 (11.9%)	8 (22.2%)	$\chi^2 = 2.3; p = 0.13$
Burdened heredity, n (%)	212 (57.5%)	23 (63.9%)	$\chi^2 = 0.33; p = 0.57$
Smoking, n (%)	250 (67.8%)	16 (44.4%)	$\chi^2 = 6.9; p = 0.009$
Duration of smoking, years	30.0 [20.0; 40.0]	35.0 [24.0; 40.0]	p = 0.62
Number of cigarettes per day	20.0 [15.0; 30.0]	20.0 [20.0; 30.0]	p = 0.74
Body mass index, kg/m²	27.8 [25.1; 30.9]	29.1 [27.3; 33.6]	p = 0.009
Waist circumference, cm	98.0 [92.0; 106.0]	103.0 [97.5; 110.5]	p = 0.008
Obese people	117 (31.7%)	15 (41.7%)	$\chi^2 = 1.1; p = 0.3$
Troponin, ng/l	3.8 [0.8; 10.7]	6.0 [0.7; 10.0]	p = 0.93
Glucose upon admission, mmol/l	7.1 [6.1; 8.3]	7.0 [5.9; 8.4]	p = 0.76
Fasting glucose, mmol/l	5.5 [4.9; 6.0]	5.6 [5.1; 7.4]	p = 0.08
Total cholesterol, mmol/l	6.2 [5.2; 7.5]	6.1 [4.8; 7.5]	p = 0.53
Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	86.0 [78.0; 98.7]	93.0 [81.0; 105.4]	p = 0.035
GFR according to the CKD-EPI formula, ml/min/1.73 m²	81.0 [70.0; 92.0]	69.0 [62.5; 83.0]	p = 0.003
White blood cells $\times 10^9/l$	10.1 [8.2; 12.1]	10.1 [8.7; 12.0]	p = 0.55
Red blood cells $\times 10^{12}/l$	4.7 [4.4; 5.1]	4.6 [4.3; 4.8]	p = 0.036
Hemoglobin, g/l	149.0 [139.0; 161.0]	140.0 [134.0; 153.0]	p = 0.015
Platelets $\times 10^9/l$	212.0 [176.0; 250.0]	214.0 [185.0; 263.0]	p = 0.33
MPV, фл	4.8 [4.1; 5.7]	5.0 [3.9; 6.4]	p = 0.60
PDW, %	18.3 [17.6; 18.7]	18.0 [17.2; 18.4]	p = 0.04
PCT, %	0.1 [0.08; 0.13]	0.1 [0.09; 0.16]	p = 0.67
P-LCR, %	25.0 [21.0; 30.0]	30.0 [22.4; 34.0]	p = 0.11
ESR, mm/h	11.0 [6.0; 20.0]	15.0 [8.0; 24.0]	p = 0.04
ASPI-test, U	18.0 [11.0; 28.5]	24.0 [12.0; 42.0]	p = 0.085
ADP-test, U	29.0 [19.0; 45.0]	47.5 [26.0; 59.0]	p = 0.002
TRAP-test, U	76.0 [58.0; 95.0]	85.5 [65.0; 100.5]	p = 0.066
HRPR on ASA, n (%)	90 (24.4%)	16 (44.4%)	$\chi^2 = 5.83; p = 0.016$
HRPR on clopidogrel, n (%)	78 (21.1%)	15 (41.7%)	$\chi^2 = 6.7; p = 0.0097$
HRPR on ASA + clopidogrel, n (%)	37 (10.0%)	9 (25.0%)	$\chi^2 = 5.9; p = 0.016$
Endothelin-1, pg/ml	3.9 [2.7; 6.2]	3.9 [2.5; 6.4]	p = 0.88
Von Willebrand factor, ng/ml	194.5 [147.2; 251.8]	187.3 [158.5; 204.6]	p = 0.74
CD40L, pg/ml	217.4 [170.9; 285.5]	274.3 [178.1; 334.8]	p = 0.31
P-selectin, ng/ml	3.9 [2.9; 5.2]	4.1 [3.9; 6.0]	p = 0.18
CRP, mg/l	11.9 [5.0; 23.0]	10.0 [4.5; 57.0]	p = 0.79
Fibrinogen, g/l	3.4 [2.8; 4.2]	3.6 [3.0; 4.5]	p = 0.16
EDVD, %	-12.0 [-21.0; 10.5]	-5.5 [-17.5; 15.4]	p = 0.5

Note: NYHA FC – functional class according to the New York Heart Association classification, TLT – thrombolytic therapy, PCI – percutaneous coronary intervention, AH – arterial hypertension, IHD – coronary heart disease, GFR – glomerular filtration rate, MPV – average platelet volume, PDW – platelet distribution width by volume, PCT – thrombocrit, P-LCR – percentage of large platelet volume (more than 30 fl in size) to the total platelet volume, ESR – erythrocyte sedimentation rate, HRPR – high residual platelet reactivity, CRP – C-reactive protein, EDVD – endothelium-dependent vasodilation.

Генотипы/аллели		Группа 1 n = 365	Группа 2 n = 35	χ^2 , p
Полиморфный локус G681A (*2) гена CYP2C19, rs4244285				
Гено-типы	GG	275 (75,3%)	24 (68,6%)	$\chi^2 = 4,8$ p = 0,091
	GA	86 (23,6%)	9 (25,7%)	
	AA	4 (1,1%)	2 (5,7%)	
Аллели	G	87,1%	81,4%	$\chi^2 = 1,3$ p = 0,25
	A	12,9%	18,6%	
Полиморфный локус H1/H2 гена P2RY12, rs2046934				
Гено-типы	H1/H1	220 (60,3%)	20 (57,1%)	$\chi^2 = 0,15$ p = 0,93
	H1/H2	124 (34,0%)	13 (37,1%)	
	H2/H2	21 (5,7%)	2 (5,7%)	
Аллели	H1	77,3%	75,7%	$\chi^2 = 0,02$ p = 0,89
	H2	22,7%	24,3%	
Полиморфный локус C807T гена ITGA2, rs1126643				
Гено-типы	CC	128 (35,1%)	9 (25,7%)	$\chi^2 = 5,1$ p = 0,08
	CT	177 (48,5%)	15 (42,9%)	
	TT	60 (16,4%)	11 (31,4%)*	
Аллели	C	59,3%	47,1%	$\chi^2 = 3,4$ p = 0,065
	T	40,7%	52,9%	
Полиморфный локус T1565C гена ITGB3, rs5918				
Гено-типы	TT	272 (74,5%)	26 (74,3%)	$\chi^2 = 1,1$ p = 0,58
	TC	83 (22,8%)	9 (25,7%)	
	CC	10 (2,7%)	–	
Аллели	T	85,9%	87,1%	$\chi^2 = 0,012$ p = 0,9
	C	14,1%	12,9%	
Полиморфный локус T786C гена eNOS3, rs2070744				
Гено-типы	TT	114 (31,2%)	9 (25,7%)	$\chi^2 = 0,77$ p = 0,68
	TC	177 (48,5%)	17 (48,6%)	
	CC	74 (20,3%)	9 (25,7%)	
Аллели	T	55,0%	50,0%	$\chi^2 = 0,6$ p = 0,45
	C	44,5%	50,0%	

Примечание: * – p < 0,05 – статистически значимые различия между группами.

Genotypes/alleles		Group 1 n = 365	Group 2 n = 35	χ^2 , p
Polymorphic locus G681A (*2) of the CYP2C19 gene, rs4244285				
Geno-types	GG	275 (75.3%)	24 (68.6%)	$\chi^2 = 4.8$ p = 0.091
	GA	86 (23.6%)	9 (25.7%)	
	AA	4 (1.1%)	2 (5.7%)	
Alleles	G	87.1%	81.4%	$\chi^2 = 1.3$ p = 0.25
	A	12.9%	18.6%	
Polymorphic locus H1/H2 of the P2RY12 gene, rs2046934				
Geno-types	H1/H1	220 (60.3%)	20 (57.1%)	$\chi^2 = 0.15$ p = 0.93
	H1/H2	124 (34.0%)	13 (37.1%)	
	H2/H2	21 (5.7%)	2 (5.7%)	
Alleles	H1	77.3%	75.7%	$\chi^2 = 0.02$ p = 0.89
	H2	22.7%	24.3%	
Polymorphic locus C807T of the ITGA2 gene, rs1126643				
Geno-types	CC	128 (35.1%)	9 (25.7%)	$\chi^2 = 5.1$ p = 0.08
	CT	177 (48.5%)	15 (42.9%)	
	TT	60 (16.4%)	11 (31.4%)*	
Alleles	C	59.3%	47.1%	$\chi^2 = 3.4$ p = 0.065
	T	40.7%	52.9%	
Polymorphic locus T1565C of the ITGB3 gene, rs5918				
Geno-types	TT	272 (74.5%)	26 (74.3%)	$\chi^2 = 1.1$ p = 0.58
	TC	83 (22.8%)	9 (25.7%)	
	CC	10 (2.7%)	–	
Alleles	T	85.9%	87.1%	$\chi^2 = 0.012$ p = 0.9
	C	14.1%	12.9%	

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов исследуемых генов в группах с разным прогнозом

Table 2. Distribution of frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of the studied genes in groups with different prognosis

Genotypes/ alleles	Group 1 n = 365	Group 2 n = 35	χ^2 , p	
Polymorphic locus T786C of the eNOS3 gene, rs2070744				
Geno-types	TT	114 (31.2%)	9 (25.7%)	$\chi^2 = 0.77$ p = 0.68
	TC	177 (48.5%)	17 (48.6%)	
	CC	74 (20.3%)	9 (25.7%)	
Alleles	T	55.0%	50.0%	$\chi^2 = 0.6$ p = 0.45
	C	44.5%	50.0%	

Note: * – p < 0.05 – statistically significant differences between groups.

Как видно из таблицы 2, в группе с неблагоприятным прогнозом чаще встречался генотип ТТ полиморфного локуса С807Т гена *ITGA2* ($\chi^2 = 3,9$, p = 0,048). При сравнении распределений остальных генотипов и аллелей достоверных различий между группами получено не было.

У носителей аллеля Т полиморфного локуса С807Т гена *ITGA2* риск развития повторных коронарных событий был выше, по сравнению с носителями аллеля С (ОР 1,29, 95%ДИ (1,02–1,64), p = 0,031).

При помощи пошагового дискриминантного анализа (forward stepwise) из всех определенных в ходе данного исследования показателей были выделены те, совокупность которых наиболее значимо ассоциирована с прогнозом. Полученное дискриминантное уравнение имеет вид:

$$Y = -15,9829 + 0,0211 \times X_1 + 0,0777 \times X_2 + 1,1012 \times X_3 + 0,0183 \times X_4 + 0,1002 \times X_5 + 0,0455 \times X_6 + 0,1653 \times X_7 + 0,5568 \times X_8 + 0,1546 \times X_9 + 0,3175 \times X_{10}$$

где X_i – числовые значения факторов риска; X_1 – возраст, годы; X_2 – окружность талии, см; X_3 – ФК НУНА; X_4 – СОЭ в общем анализе крови, выполненном в 1-2 сутки от начала развития ИМ; X_5 – количество лейкоцитов в общем анализе крови, выполненном в 1–2 сутки от начала развития ИМ; X_6 – значение ADP-test (U) агрегатограммы выполненной в 1–2 сутки от начала развития ИМ; X_7 – содержание фибриногена (г/л) в плазме крови определенное в 1-2 сутки от начала развития ИМ; X_8 – результаты генотипирования полиморфного маркера G681A (*2) гена *CYP2C19*, где носительство генотипа GG = 0, носительство генотипа GA = 1, носительство генотипа AA = 2; X_9 – результаты генотипирования полиморфного маркера С807Т гена *ITGA2*, где носительство генотипа CC = 0, носительство генотипа CT = 1, носительство генотипа TT = 2; X_{10} – результаты генотипирования полиморфного маркера Т786С гена *eNOS3*, где носительство генотипа TT = 0, носительство генотипа TC = 1, носительство генотипа CC = 2.

Если $Y > 0$ – вероятность развития повторных коронарных событий в течение

30 суток от начала развития инфаркта миокарда высокая. Если $Y \leq 0$ – вероятность развития повторных коронарных событий в течение 30 суток от начала развития инфаркта миокарда невысокая. Диагностическая чувствительность модели составляет 77,7%, диагностическая специфичность – 80,0%, точность – 77,9%, прогностическая значимость отрицательного результата (благоприятный прогноз) – 97,6%, прогностическая значимость положительного результата (неблагоприятный прогноз) – 25,3%.

Высокая прогностическая значимость отрицательного результата свидетельствует о том, низкие значения используемых в модели клинических и лабораторных показателей, а также отсутствие в генотипе мутантных аллелей (полиморфизмы G681A (*2) гена *CYP2C19* и С807Т гена *ITGA2*) являются достаточным условием (p = 0,024) благоприятного прогноза ИМ.

Низкая прогностическая значимость положительного результата указывает на то, что существуют какие-то дополнительные (кроме использованных в модели) факторы, существенно повышающие риск неблагоприятного исхода. Тем не менее модель может иметь прикладное значение поскольку позволяет отсеивать лиц с низким риском и тем самым существенно уменьшить группу высокого риска.

Обсуждение

Частота развития повторных ишемических событий у пациентов с ИМ в течение 30 дней от развития ИМ варьирует от 3,2–3,7% [3, 13] до 8,5–8,7% [14, 15]. Согласно нашим данным повторное ишемическое событие в течение 30 дней от начала развития ИМ произошло у 8,9% пациентов с ИМ, что сопоставимо с результатами российских и сербских коллег.

Нашим исследованием установлено, что пациенты с неблагоприятным прогнозом отличались от пациентов с благоприятным прогнозом как по ряду клинических показателей, таких, как более длительный анамнез АГ и ИБС, перенесенные ранее ИМ, более высокие значения ИМТ и окружности талии, а также по ряду лабораторных пока-

зателей, таких как содержание креатинина в крови, значения СКФ, в общем анализе крови количество эритроцитов и содержание гемоглобина, значения СОЭ и PDW. В дискриминантное уравнение для оценки неблагоприятного прогноза также вошли возраст, окружность талии, ФК по NYHA, СОЭ, количество лейкоцитов в анализе крови, содержание фибриногена. Исходя из литературных исследований, повторные ишемические эпизоды могут быть обусловлены не только степенью развития атеросклеротического процесса, но и рядом дополнительных факторов, которые усугубляют прогноз: сопутствующий сахарный диабет, сопутствующая АГ, перенесенный ранее ИМ, мультифокальное поражение коронарных сосудов, более старший возраст, курение, низкая фракция выброса левого желудочка, недостаточная комплаентность к лечению [16]. В прогностических шкалах для оценки краткосрочного прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС), таких как PURSUIT (the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy), TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GRACE (Global Registry of Acute Cardiac Events Risk Score) используются похожие показатели: возраст и пол пациентов, частота сердечных сокращений, степень тяжести сердечной недостаточности, содержание креатинина в сыворотке крови, уровень систолического артериального давления, отклонение сегмента S-T, содержание кардиомаркеров в крови [17]. Однако ни одна из шкал не может считаться универсальным инструментом стратификации риска при ОКС [18, 19], так как каждая имеет свои ограничения, не включает в себя маркеры воспаления и тромбоза, которые значимо влияют на прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [20].

В последние годы накоплены данные о связи ВОРТ с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС [15, 21]. В исследовании, включающем более 11 тыс. пациентов была также продемонстрирована связь ВОРТ как на клопидогрель, так и на АСК с риском раннего тромбоза стента [22]. Хотя встречаются единичные работы, в которых связи ВОРТ у пациентов с ОКС с неблагоприятным прогнозом обнаружено не было [23]. Согласно нашим данным пациенты группы неблагоприятного прогноза имели более высокие значения ADP-test, более высокую частоту встречаемости ВОРТ на АСК, ВОРТ на клопидогрель и на оба лекарственных средства одновременно. В дискриминантное уравнение для оценки неблагоприятного прогноза вошли значения ADP-test, содержание фибриногена в плазме крови, а также носительство мутантных аллелей полиморфных маркеров G681A (*2) гена *CYP2C19*, С807Т гена *ITGA2* и Т786С гена *eNOS3*.

Системное воспаление, лейкоциты играют ключевую роль не только в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса [24], но и в модулировании функциональной активности тромбоцитов и эффективности антитромбоцитарной терапии [25]. Предыдущие исследования показали, пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют более высокий риск смерти и худший прогноз при более высоком уровне лейкоцитов в общем анализе крови [26, 27], что может быть связано не только с более обширными очагами повреждения миокарда у таких пациентов, но и с более низкой эффективностью ДАТТ при лейкоцитозе. В нашей работе лейкоциты вошли в дискриминантное уравнение для оценки прогноза.

Фибриноген является ключевым компонентом, играющим роль не только в процессах свертывания крови, но и функционирующим как воспалительный фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза [28]. Исследования показали, что содержание фибриногена связано не только с заболеваемостью и течением ИБС [28, 29], но и с прогнозом у пациентов с ИМ [30]. Согласно нашим данным, содержание фибриногена также вошло в уравнение для оценки прогноза.

Во многих исследованиях также была показана связь носительства мутаций гена *CYP2C19* с увеличением риска смерти и тромбоза стента, по сравнению с носителями данной мутации [31]. Была описана связь полиморфизма С807Т гена *ITGA2* с наличием сердечно-сосудистых событий и осложнений как у пациентов с ОКС [32], так и у пациентов со стабильной ИБС [33]. В крупном мета-анализе было показано, что полиморфизм Т-786С гена *eNOS* связан с риском инфаркта миокарда [34]. Ранее в наших исследованиях мы показывали, что носительство мутантных генотипов гена *CYP2C19* связано с наличием ВОРТ на клопидогрель и носительство мутантных генотипов гена *eNOS3* – с ВОРТ на АСК в острую фазу ИМ [11]. Наличие мутаций в вышеуказанных генах снижает эффективность ДАТТ, тем самым вызывая риск тромбоза, что оказывает влияние на течение ОКС и ухудшение прогноза у данной категории пациентов.

Ранняя оценка краткосрочного прогноза представляет интерес для лечащего врача с целью выбора оптимальной медикаментозной терапии. В настоящее время клопидогрель остается наиболее часто используемым компонентом ДАТТ у нас в стране, и пациентам с высоким риском повторных ишемических событий необходимо индивидуализировать ДАТТ и заменить клопидогрель на более сильный ингибитор рецепторов P2RY12 тромбоцитов (prasugrel или тикагрелол), что улучшит прогноз у данной категории пациентов.

Заключение

Наряду с традиционными факторами риска, такими как возраст, абдоминальное ожирение, на краткосрочный прогноз оказывают влияние воспаление и недостаточная чувствительность тромбоцитов к кло-

пидогрелу, а также носительство мутантных аллелей генов *CYP2C19*, *ITGA2* и *eNOS3*, продукты которых влияют на метаболизм клопидогрела и на активность тромбоцитов.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

- Shishkina E.A., Khlynova O.V., Tuv A.V. et al. Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients. *Russian Journal Cardiology*, 2020, no. 25(8), pp. 3909. doi:10.15829/1560-4071-2020-3909. (in Russian).
- Martsevich S.Yu. Recurrent myocardial infarction as an unsolved problem of evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2024, no. 23(6), pp. 4019. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4019. (in Russian).
- Kukula K., Klopotoski M., Kunicki P. et al. Platelet aggregation and the risk of stent thrombosis or bleeding in elective percutaneous coronary intervention patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, vol. 28(5), pp. 383-388. doi: 10.1097/MBC.0000000000000614.
- Stoyko O.A., Shalaev S.V. Clinical and prognostic value of the residual activity of platelets in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Kardiologiya*, 2019, no. 59(7S), pp. 40-46 (in Russian).
- Chan M.V., Knowles R.B., Lundberg M.H. et al. P2Y12 receptor blockade synergizes strongly with nitric oxide and prostacyclin to inhibit platelet activation. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, vol. 81(4), pp. 621-633. doi: 10.1111/bcp.12826.
- Parker W.A.E., Storey R.F. The role of platelet P2Y12 receptors in inflammation. *Br J Pharmacol*, 2024, vol. 181(4), pp. 515-531. doi: 10.1111/bph.16256.
- Tang X.F., Zhang J.H., Wang J. et al. Effects of coexisting polymorphisms of CYP2C19 and P2Y12 on clopidogrel responsiveness and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes undergoing stent-based coronary intervention. *Chinese Medical Journal*, 2013, vol. 126(6), pp. 1069-1075.
- Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. et al. Genotype -786CC of the endothelial nitric oxide synthase gene NOS3 as a factor of adverse coronary heart disease course and increased on-treatment platelet aggregation. *Russ J Cardiol*, 2017, no. 10(150), pp. 29-32 doi:10.15829/1560-4071-2017-10-29-32. (in Russian).
- Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P. et al. The role of the T1565C gene polymorphism encoding integrin beta 3 in the development of thrombotic events and its influence on the efficiency of anti-platelet therapy. *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal*, 2023, no. 67(2), pp. 94-105. doi: 10.25557/0031-2991.2023.02.94-105. (in Russian).
- Kropacheva E.S. Pharmacogenetics of antithrombotic drugs: status update on the problem. *Atherothrombosis*, 2018, no. 2, pp. 115-129. doi:10.21518/2307-1109-2018-2-115-129. (in Russian).
- Pronko T.P., Snezhitskiy V.A., Stepuro T.L. et al. Association of polymorphic variants of CYP2C19, P2RY12, ITGB3, ITGA2 and eNOS3 genes with high residual platelet reactivity while taking clopidogrel and acetylsalicylic acid at different terms of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy Cardiology*, 2023, no. 19(3), pp. 222-229. doi:10.20996/1819-6446-2023-2904. (in Russian).
- Fatini C., Sticchi E., Bolli P. et al. eNOS gene influences platelet phenotype in acute coronary syndrome patients on dual antiplatelet treatment. *Platelets*, 2009, vol. 20(8), pp. 548-554. doi:10.3109/09537100903337401.
- Mayer K., Schulz S., Bernlochner I. et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *Thromb Haemost*, 2014, vol. 112(2), pp. 342-351. doi: 10.1160/TH13-10-0874.
- Jakimov T., Mrdović I., Filipović B. et al. Comparison of RISK-PCI, GRACE, TIMI risk scores for prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Croat Med J*, 2017, vol. 58(6), pp. 406-415. doi: 10.3325/cmj.2017.58.406.
- Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Sumarokov A.B. et al. Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. *Kardiologiya*, 2019, no. 59(10), pp. 5-13. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n678. (in Russian).
- Barbarash O.L., Sedykh D.Yu., Gorbunova E.V. Key factors determining the risk of recurrent myocardial infarction. *Russian Heart Journal*, 2017, no. 16(1), pp. 10-50. doi: 10.18087/rhj.2017.1.2280. (in Russian).
- Khalil R., Lei H., Chang J. The TIMI, GRACE or PURSUIT risk models. The use of risk scores for stratification of acute coronary syndrome patients. *Br. J. Cardiol*, 2009, vol. 16, pp. 265-267.
- Zykov M.V., Dyachenko N.V., Velieva R.M. et al. Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome. *Ter Arkh*, 2022, no. 94(7), pp. 816-821. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201742. (in Russian).
- Alnaser M., Sychev I.V., Pushkina Ya.A. et al. Comparative assessment of short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome without percutaneous coronary intervention based on the GRACE, TIMI, RECORD, PREDICT scales. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2022, no. 21(1), pp. 2850. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2850. (in Russian).
- Jia Y., Li D., Cao Y. et al. Inflammation-based Glasgow Prognostic Score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018, vol. 97(50), pp. e13615. doi: 10.1097/MD.00000000000013615.
- Yu J., Mehran R., Baber U. et al. Sex Differences in the Clinical Impact of High Platelet Reactivity After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents: Results From the ADAPT-DES Study (Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents). *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, vol. 10(2), pp. e003577. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003577.
- Lim S., Hong S.J., Kim J.H. et al. High platelet reactivity strongly predicts early stent thrombosis in patients with drug-eluting stent implantation. *Sci Rep*, 2024, vol. 14(1), pp. 520. doi: 10.1038/s41598-023-50920-9.
- Alfredsson J., Lindahl T.L., Gustafsson K.M. et al. 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, vol. 136(2), pp. 335-40. doi: 10.1016/j.thromres.2015.05.021.
- Kounis N.G., Soufras G.D., Tsigkas G. et al. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*, 2015, vol. 21(2), pp. 139-143. doi: 10.1177/1076029614531449.
- Chaudhary P.K., Kim S., Kim S. An Insight into Recent Advances on Platelet Function in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 2022, vol. 23, pp. 6022. doi: 10.3390/ijms23116022.
- Mitkovskaya N.P., Galitskaya S.S., Gubar E.N. et al. Inflammation and necrosis biomarkers, hemostasis system disturbances in unfavourable course of myocardial infarction in patients treated with percutaneous coronary interventions. *Medical news*, 2016, no. 8, pp. 61-64. (in Russian).
- Babes E.E., Zaha D.C., Tit D.M. et al. Value of hematological and coagulation parameters as prognostic factors in acute coronary syndromes. *Diagnostics*, 2021, vol. 11(5), pp. 850. doi: 10.3390/diagnostics11050850.
- Surma S., Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 23(1), pp. 193. doi: 10.3390/ijms23010193.
- Kryczka K.E., Kruk M., Demkow M. et al. Fibrinogen and a triad of thrombosis, inflammation, and the reninangiotensin system in premature coronary artery disease in women: A new insight into sex-related differences in the pathogenesis of the disease. *Biomolecules*, 2021, vol. 11, pp. 1036.
- Zhou Z.F., Hu C.F., Gao M.F. et al. The predictive value of serum fibrinogen and platelet distribution width for long-term cardiac death in acute myocardial infarction patients. *J Thorac Dis*, 2024, vol. 16(8), pp. 5073-5085. doi: 10.21037/jtd-24-204.
- Singh M., Shah T., Adigopula S. et al. CYP2C19*2/ABCB1-C3435T polymorphism and risk of cardiovascular events in coronary artery disease patients on clopidogrel: is clinical testing helpful? *Indian Heart J*, 2012, vol. 64(4), pp. 341-352. doi: 10.1016/j.ijhj.2012.06.003.
- Kurupanova A.S., Lareva N.V. Association of ITGB3 and ITGA2 polymorphisms with clinical course and outcomes in acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Transbaikal Medical Bulletin*, 2019, no. (2), pp. 27-39. (in Russian).
- Rath D., Schaeffeler E., Winter S. et al. GPla Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med*, 2017, vol. 4, pp. 52. doi: 10.3389/fcvm.2017.00052.
- Kong X.Z., Zhang Z.Y., Wei L.H. et al. The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 2017, vol. 23, pp. 759-766. doi: 10.12659/msm.899905.

Поступила 01.09.2024