

Анисимова А. С.^{1,2}, Русакович Г. И.², Марюхнич Е. В.^{1,2}, Иванова О. И.^{1,2},
Калинская А. И.^{1,2}, Елизарова А. К.², Духин О. А.^{1,2}, Кордазя Е. А.²,
Бугрова А. Е.^{3,4}, Бржозовский А. Г.⁴, Индейкина М. И.^{3,4}, Кононихин А. С.⁴,
Комиссаров А. А.^{1,2}, Николаев Е. Н.⁴, Васильева Е. Ю.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва, Россия

⁴ АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия

ОТДАЛЕННЫЕ ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА ТРОМБОЦИТОВ, ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА

Цель	Определение факторов, ассоциированных с повышенным риском развития тромботических осложнений на фоне приема антиагрегантной терапии, у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на основе исследования параметров функциональной активности гемостаза, а также протеомного состава плазмы крови и тромбоцитов.
Материал и методы	В одноцентровом проспективном клиническом исследовании у 98 пациентов с ОИМ изучены параметры гемостаза и количественно оценен протеом плазмы и тромбоцитарной фракции крови до и после назначения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). В течение 12 мес после включения в исследование проводили сбор клинических данных о случившихся за время наблюдения тромботических осложнениях. Проведен статистический анализ собранных данных, определены белки, концентрация которых ассоциирована с повышенным риском развития тромботических осложнений в отдаленном периоде.
Результаты	При сравнительном анализе групп пациентов с тромботическими осложнениями и без таковых обнаружены статистически значимые различия по концентрации ряда белков. Из них с помощью однофакторного регрессионного анализа отобраны белки, ассоциированные с повышенным риском развития тромботических осложнений в отдаленном периоде. Статистически значимыми факторами с 95% доверительным интервалом, отличным от 0, являются концентрации белков тромбоцитов: фактор Виллебранда, β -цепь компонента системы комплемента C8 и катионнезависимый маннозо-6-фосфатный рецептор.
Заключение	В ходе исследования идентифицированы белки, концентрация которых ассоциирована с повышенным риском развития тромботических осложнений у пациентов с ОИМ, принимающих ДААТ. Перед внедрением полученных результатов в клиническую практику необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования для валидации полученных результатов.
Ключевые слова	Дезагрегантная терапия; воспаление; острый инфаркт миокарда; протеомный анализ; тромбоциты; фактор Виллебранда
Для цитирования	Anisimova A. S., Rusakovich G. I., Maryukhnich E. V., Ivanova O. I., Kalinskaya A. I., Yelizarova A. K. et al. Long-Term Thrombotic Events in Patients with Myocardial Infarction: Proteomic Analysis of Platelets and Plasma Combined with Hemostasis Assessment. <i>Kardiologiia</i> . 2025;65(10):33–45. [Russian: Анисимова А. С., Русакович Г. И., Марюхнич Е. В., Иванова О. И., Калинская А. И., Елизарова А. К. и др. Отдаленные тромботические осложнения у пациентов с острым инфарктом миокарда: результаты протеомного анализа тромбоцитов, плазмы крови и параметров гемостаза. <i>Кардиология</i> . 2025;65(10):33–45].
Автор для переписки	Анисимова Александра Сергеевна. E-mail: anisimovaalexandra5@gmail.com

Введение

В основе профилактики и лечения тромботических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) лежит применение антитромботической терапии. Тем не менее результаты крупных исследований демонстрируют, что прием дезагрегант-

ной терапии не позволяет исключить риск развития тромботических осложнений полностью [1, 2]. Диагностика повышенного риска развития тромботических осложнений на фоне приема дезагрегантов остается актуальным вопросом современной кардиологии. Существующие в настоящее время методы мониторин-

га эффективности антиагрегантной терапии не обладают достаточным для внедрения в широкую клиническую практику уровнем прогностической значимости [1–6]. В связи с этим востребованы исследования, направленные на поиск факторов, ассоциированных с повышенным риском развития тромботических осложнений на фоне приема дезагрегантов. Перспективные варианты подобных факторов, в первую очередь, следует искать среди параметров тестов на функциональную активность гемостаза, ранее не учтенных в оценке степени такого риска. Кроме того, в качестве маркера неблагоприятного прогноза может выступать изменение концентрации белков, так как именно белки являются ключевыми регуляторами и медиаторами физиологических процессов в живых организмах, в том числе системы гемостаза [7]. Выявление новых маркеров повышенного риска развития тромботических осложнений у пациентов с ОИМ может способствовать формированию новых подходов к диагностике неэффективности дезагрегантной терапии.

Цель

Цель исследования: на основании анализа параметров гемостаза и протеома плазмы крови и тромбоцитов опре-

деление факторов, ассоциированных с повышенным риском развития тромботических осложнений на фоне приема дезагрегантов у пациентов с ОИМ.

Материал и методы

Дизайн исследования

В одноцентровое проспективное исследование включены 98 пациентов с ОИМ с подъемом ($n=87$) и без подъема ($n=11$) сегмента ST, поступавшие в отделение кардиореанимации ГБУЗ «ГКБ им.И.В. Давыдовского ДЗМ» в период с марта 2023 г. по ноябрь 2024 г. Всем включенным пациентам проведены коронарография (КГ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также назначена двойная антиагрегантная терапия (ДААТ). Пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST включали в исследование при поступлении в стационар до проведения ЧКВ и получения нагрузочной дозы антиагрегантов в период пребывания в стационаре. Пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST включали в исследование после установления диагноза ОИМ без подъема сегмента ST до проведения ЧКВ и получения нагрузочной дозы антиагрегантов также в период пребывания в стационаре. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с текущими Российски-

Центральная иллюстрация. Отдаленные тромботические осложнения у пациентов с острым инфарктом миокарда: результаты протеомного анализа тромбоцитов, плазмы крови и параметров гемостаза



ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОШ – отношение шансов; СОШ – стандартизованное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

ми и Европейскими рекомендациями по лечению ОИМ с подъемом сегмента ST и ОИМ без подъема сегмента ST [8–10]. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и получило одобрение локального этического комитета (протокол № 124 от 16.05.2023).

Критерии включения:

- диагноз ОИМ установлен в соответствии с критериями Четвертого универсального определения инфаркта миокарда (2018) [11];
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- онкологическое заболевание на момент включения в исследование;
- аутоиммунное заболевание;
- активный воспалительный процесс любой локализации на момент включения в исследование;
- потребность в приеме антикоагулянтной терапии или прием антикоагулянтной терапии на момент включения в исследование;
- шок/клиническая смерть при поступлении.

Критерии исключения:

- несоблюдение протокола исследования;
- отсутствие атеросклероза коронарных артерий по данным КГ;
- выбор аортокоронарного шунтирования в качестве оптимальной стратегии реваскуляризации;
- отказ от проведения ЧКВ в пользу консервативной тактики лечения;
- появление показаний к приему антикоагулянтной терапии во время стационарного лечения;
- осложненное течение ОИМ.

При включении в исследование всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, включая клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, эхокардиографию (ЭхоКГ), а также выполнены исследование функциональной активности разных звеньев системы гемостаза (ротационная тромбоэластометрия, тест «Тромбодинамика» с оценкой активности эндогенного лизиса, импедансная агрегометрия) и хромато-масс-спектрометрический анализ плазмы крови, а для 61 пациента – тромбоцитов (1-й этап). На 3–5-е сутки после проведения ЧКВ и назначения ДААТ всем пациентам повторно проведены исследование параметров гемостаза и хромато-масс-спектрометрический анализ плазмы крови и тромбоцитов (2-й этап).

После выписки из стационара пациентов наблюдали на протяжении 12 мес, в течение которых проводили сбор данных об ишемических осложнениях. В качестве ишемических осложнений регистрировали тромбоз стента, повторный ОИМ 1-го типа, острое нарушение мозгового

кровообращения (ОНМК) атеротромботического генеза, повторное экстренное проведение ЧКВ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, смерть от всех причин.

Методика взятия крови

Образцы крови брали путем стандартной венепункции иглой Vacuette 21G. Для взятия крови использовали вакуумные пробирки S-Monovette («Sarstedt», Германия) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), цитратом натрия 3,2% 1:10 и активатором свертывания.

Для проведения тестов на функциональную активность гемостаза, а также получения тромбоцитарного концентрата использованы образцы цельной венозной крови, отобранные в пробирки с содержанием цитрата натрия 3,2%. Для получения образцов плазмы крови с целью проведения масс-спектрометрии использовали венозную кровь, отобранную в пробирку с ЭДТА.

Ротационная тромбоэластометрия

Исследование проведено на приборе ROTEM («The Tem Innovations, GmbH», Германия) в режиме NATEM согласно стандартной методике [12]. В ходе исследования проанализированы следующие параметры: CT (clotting time – время свертывания, с), CFT (clot formation time – время образования сгустка, с), α (α -угол, °), MCF (maximum clot firmness – максимальная плотность сгустка, мм), A (amplitude – амплитуда, или плотность, сгустка, мм), ML (maximum lysis – максимальный лизис, %), LI (lysis index – индекс лизиса, %).

Импедансная агрегометрия

Исследование проводили на аппарате Multiplate (Roche) согласно стандартной методике [13]. В качестве специфического активатора тромбоцитарных рецепторов применяли арахидоновую кислоту, аденозиндифосфат (АДФ) и пептид-6 рецепторов тромбина (TRAP-6). Активность агрегации тромбоцитов выражали в стандартных единицах (U).

Тест «Тромбодинамика» с оценкой активности эндогенного лизиса

Тест выполняли на образцах плазмы, свободной от тромбоцитов, на приборе Thrombodynamics Analyser (Hemacore) согласно стандартной методике [14]. Плазма, свободная от тромбоцитов, получена в соответствии с ранее описанной методикой [14]. Время регистрации параметров роста сгустка при проведении теста «Тромбодинамика» составляло 30 мин. При проведении оценки активности эндогенного лизиса сформированный вокруг вставки сгусток подвергали дальнейшему лизису, время проведения теста составляло 4 ч. В ходе исследования анализировали следующие параметры:

V (clot growth rate – скорость роста сгустка, мкм/мин), Vi (initial clot growth rate – начальная скорость роста сгустка, мкм/мин), Tlag (time lag – задержка роста сгустка, мин), CS (clot size – размер фибринового сгустка, мкм), D (density – плотность сгустка, отн. ед.), Tsp (time spontaneous – время начала появления спонтанных сгустков, мин), LOT (lysis onset time – время начала лизиса сгустка, мин), LP (lysis progression – интенсивность лизиса сгустка, %/мин), LTE (lysis time estimation – ожидаемое время лизиса сгустка, мин), CLT (clot lysis time – время лизиса сгустка, мин).

Методика получения образцов плазмы крови и тромбоцитов для протеомного анализа

Для получения образцов плазмы цельную венозную кровь подвергали центрифугированию с параметрами 1000 g в течение 10 мин при комнатной температуре. Концентрат тромбоцитов был получен согласно ранее описанной методике [15]. Объем цельной венозной крови, использовавшийся для получения тромбоцитарного концентрата от одного пациента, составлял 5 мл. Образцы цельной крови центрифугировали с параметрами 800 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученные в ходе центрифугирования образцы плазмы повторно центрифугировали с параметрами 1800 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученный при повторном центрифугировании осадок растворяли в фосфатном буфере (phosphate buffered saline, PBS) объемом 1 мл, после чего подвергали 3-му этапу центрифугирования с параметрами 800 g, 15 мин, комнатная температура. В дальнейшем жидкую часть плазмы удаляли. Полученные образцы плазмы и концентрата тромбоцитов хранились при температуре -60°C до проведения масс-спектрометрического анализа.

Протеомный анализ

Протеомный анализ образцов плазмы крови и тромбоцитарной фракции проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM). Для количественного анализа использовали набор синтетических меченных стабильными изотопами пептидных стандартов (SIS), который добавляли в каждую пробу-гидролизат в качестве внутреннего стандарта для измерения соответствующих белков плазмы крови. В целях анализа 10 мкл каждого образца наносили для разделения на колонку Zorbax Eclipse Plus с обращенной фазой (RP-UHPLC) ($2,1 \times 150$ мм, диаметр частиц 1,8 мкм; Agilent), с использованием ВЭЖХ системы ExionLC («ThermoFisher Scientific», США). Пептиды разделяли при скорости потока 0,4 мл/мин в течение 60 мин

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов

Параметр	Группа 1 (n=89)	Группа 2 (n=9)	P
Анамнестические данные			
Возраст, годы	60,5 [53; 67,75]	55 [51; 69]	0,72
Мужской пол	57 (64,0)	7 (77,8)	0,72
Артериальная гипертензия	74 (83,1)	7 (77,8)	0,39
Сахарный диабет 2-го типа	4 (4,5)	3 (33,3)	0,19
Курение	39 (43,8)	4 (44,4)	1
ИМТ, кг/м ²	28,81 [26,08; 35,64]	29,14 [27,14; 30,19]	0,77
ОИМ в анамнезе	7 (7,8)	2 (22,2)	0,20
ЧКВ в анамнезе	6 (6,7)	1 (11,1)	0,51
ОНМК в анамнезе	7 (8,2)	0	1
Амбулаторная терапия			
Ацетилсалициловая кислота	13 (14,6)	1 (11,1)	1
Статины	9 (10,1)	1 (11,1)	1
Бета-адреноблокаторы	10 (11,2)	1 (11,1)	1
Терапия на этапе СМП			
Ацетилсалициловая кислота	65 (73,0)	7 (77,8)	0,65
Клопидогрел	27 (30,3)	2 (22,2)	0,72
Морфин	25 (28,1)	1 (11,1)	0,27
Блокатор P2Y12-рецепторов после ЧКВ			
Клопидогрел	6 (6,7)	1 (11,1)	0,53
Тикагрелор	59 (66,3)	7 (77,8)	1
Прасугрел	3 (3,4)	0	1
Клинические и процедурные особенности			
Время боль–баллон, мин	265 [170; 990]	270 [106; 777]	0,52
Время дверь–баллон, мин	35 [31; 49]	42 [36; 49]	0,33
ОИМ с подъемом сегмента ST	73 (82,0)	7 (77,8)	0,30
Эхокардиография			
ФВ ЛЖ	50 [44; 57,75]	47 [46; 54]	0,42
Лабораторные исследования			
Гемоглобин, г/л	146 [128; 150]	140 [128; 150]	0,22
Лейкоциты, $10 \times 9/\text{л}$	9,34 [7,51; 11,5]	12,16 [7,84; 12,6]	0,38
Тромбоциты, $10 \times 9/\text{л}$	240 [208,25; 273]	222 [185; 245]	0,32
Креатинин, мкмоль/л	82 [73; 101]	70 [55; 89]	0,04

Данные для количественных показателей представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]), а для категориальных – в виде числа пациентов и их доли в процентах (n (%)). ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СМП – скорая медицинская помощь; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительный анализ параметров тестов на функциональную активность гемостаза

Параметр	Значения				p			
	1-й этап		2-й этап		группа 1 vs группа 2		этап 1 vs этап 2	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	1-й этап	2-й этап	группа 1	группа 2
Импедансная агрегометрия								
AUC Asa, U	24,00 [14,00; 36,00]	20,00 [13,00; 26,00]	8,00 [3,00; 13,00]	9,00 [2,00; 11,00]	0,360	0,670	<0,001	0,050
AUC ADP, U	33,00 [25,00; 45,00]	27,00 [26,00; 33,00]	12,00 [7,00; 16,00]	12,00 [9,00; 31,00]	0,258	0,379	<0,001	0,018
AUC TRAP-6, U	57,00 [45,00; 78,00]	47,00 [44,00; 52,00]	49,00 [37,00; 63,00]	40,00 [36,00; 50,00]	0,090	0,553	<0,001	0,726
Ротационная тромбоэластометрия								
A10, мм	44,50 [37,00; 51,00]	42,00 [41,00; 44,00]	48,00 [41,50; 55,00]	51,00 [46,00; 53,00]	0,655	0,540	<0,001	0,058
A15, мм	51,50 [45,00; 57,00]	48,00 [47,00; 50,00]	55,00 [49,50; 60,50]	57,00 [54,00; 61,00]	0,481	0,456	<0,001	0,038
A20, мм	55,00 [49,00; 59,00]	51,00 [50,00; 53,00]	58,00 [53,00; 63,00]	59,00 [58,00; 63,00]	0,417	0,473	<0,001	0,028
A25, мм	55,50 [51,00; 60,00]	54,00 [52,00; 55,00]	59,00 [54,50; 63,50]	60,00 [59,00; 64,00]	0,506	0,456	<0,001	0,033
A30, мм	56,00 [52,00; 61,00]	55,00 [52,00; 56,00]	59,00 [55,00; 63,50]	62,00 [59,00; 63,00]	0,553	0,416	<0,001	0,027
MCF, мм	56,00 [52,00; 61,00]	55,00 [53,00; 56,00]	60,00 [55,00; 64,00]	62,00 [59,00; 64,00]	0,510	0,494	<0,001	0,044
Li60, %	93,00 [90,00; 96,00]	94,00 [93,00; 95,00]	91,00 [88,00; 93,00]	91,00 [90,00; 92,00]	0,627	0,896	<0,001	0,106
ML, %	24,00 [21,00; 28,00]	24,00 [23,00; 25,00]	26,00 [23,00; 29,50]	25,00 [24,00; 28,00]	0,831	1,000	<0,001	0,282
CLT, мин	24,50 [18,05; 32,55]	20,20 [16,42; 22,75]	24,15 [16,38; 30,22]	29,40 [26,95; 32,42]	0,142	0,095	0,250	0,016
Тест «Тромбодинамика» с оценкой эндогенного лизиса								
V, мкм/мин	36,75 [31,73; 43,55]	32,20 [29,00; 34,80]	31,40 [29,20; 35,10]	31,60 [30,10; 32,00]	0,149	0,420	<0,001	0,363
Vi, мкм/мин	61,05 [56,60; 64,65]	57,90 [55,80; 62,00]	58,40 [55,10; 62,15]	59,50 [55,00; 62,30]	0,311	0,820	<0,001	0,820
Vst, мкм/мин	35,20 [30,92; 40,10]	32,15 [28,75; 34,80]	31,40 [29,20; 34,70]	31,60 [30,10; 32,00]	0,141	0,485	0,001	0,673
CS, мкм	1330,50 [1198,75; 1423,00]	1251,50 [1174,50; 1299,25]	1246,00 [1177,50; 1317,00]	1263,00 [1224,00; 1292,00]	0,306	0,970	0,002	0,844
D, усл. ед.	27434,00 [23862,00; 30854,00]	26736,00 [24053,00; 28022,00]	29518,00 [27097,50; 32733,50]	30492,00 [27986,00; 33073,00]	0,658	0,600	<0,001	0,164
Tsp, мин	29,00 [18,80; 48,50]	33,55 [28,05; 51,12]	30,40 [21,30; 44,70]	60,80 [50,27; 71,62]	0,239	0,091	0,023	0,346
Li, %	52,00 [31,70; 56,80]	46,65 [40,50; 50,22]	46,85 [31,28; 54,42]	50,25 [35,90; 54,57]	0,730	0,563	0,024	0,688
LP, мкм/мин	3,60 [2,70; 7,50]	4,70 [3,95; 5,95]	4,60 [3,18; 8,72]	3,95 [3,08; 6,88]	0,692	0,474	0,039	0,688

В таблице представлены параметры, значения которых продемонстрировали статистически значимые различия при сравнении между группами внутри этапов и в динамике. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. A – amplitude; CLT – clot lysis time; CS – clot size; D – density; LI – lysis index; LP – lysis progression; MCF – maximum clot firmness; ML – maximum lysis; Tsp – time spontaneous; V – clot growth rate; Vi – initial clot growth rate. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

с помощью многоступенчатого градиента. Параметры для анализа ВЭЖХ-МС были адаптированы и оптимизированы на основе предыдущих исследований [16]. В ходе масс-спектрометрии проанализировано 103 белка плазмы крови и 129 белков тромбоцитарной фракции.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных и их визуализацию выполняли в среде программирования R (версия 4.3.2;). Статистически значимыми считали различия и связи при $p < 0,05$.

Проверку распределения количественных переменных на нормальность выполняли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение всех количественных показателей статистически значимо отличалось от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1–1-й квартиль, а Q3–3-й квартиль. Для сравнения двух независимых групп (например, между группами с наличием и отсутствием ишемических осложнений) при-

меняли критерий U Манна–Уитни. Сравнение двух зависимых выборок (показателей внутри одной группы в разные временные точки) проводили с помощью критерия W Вилкоксона для связанных выборок.

Анализ качественных (категориальных) признаков, представленных в таблицах сопряженности 2×2, осуществляли с помощью двустороннего точного критерия Фишера. В целях оценки величины эффекта рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для выявления предикторов ишемических осложнений и оценки их вклада построена серия однофакторных моделей биномиальной логистической регрессии, в которых в качестве зависимой переменной выступал бинарный исход (наличие/отсутствие события). Результаты регрессионного анализа представлены в двух видах. Во-первых, для сопоставления силы влияния различных предикторов между собой непрерывные переменные были стандартизованы робастным методом (robust z-score) по формуле: $(x - Me)/IQR$ (interquartile range – межквартильный интервал). Результаты этого анализа пред-

Таблица 3. Результаты сравнительного анализа протеома плазмы крови: в таблице представлены белки, дифференциально представленные между группами

Параметр	Значения, фмоль/мкл				p			
	1-й этап		2-й этап		группа 1 vs группа 2		1-й этап vs 2-й этап	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	1-й этап	2-й этап	группа 1	группа 2
α_1 -Кислый гликопротеин	7 979,00 [6 516,20; 9 900,10]	6 277,70 [5 186,25; 7 812,75]	10 510,00 [9 157,88; 12 460,00]	9 447,55 [8 287,70; 13 090,88]	0,032	0,497	<0,001	0,031
Аполипопротеин В100	200,60 [138,87; 277,65]	178,96 [124,34; 370,84]	219,41 [133,90; 303,15]	327,77 [259,12; 397,62]	1,000	0,038	0,924	0,093
Аттрактин	112,26 [98,39; 123,53]	95,64 [92,28; 97,72]	104,00 [93,07; 114,38]	99,04 [81,40; 109,30]	0,027	0,305	<0,001	0,843
β_2 -Микроглобулин	106,10 [86,75; 126,23]	77,57 [69,60; 90,76]	109,70 [97,07; 139,42]	103,21 [91,39; 121,53]	0,009	0,351	<0,001	0,063
Каталитическая субъединица карбоксипептидазы N	103,12 [94,92; 122,78]	86,76 [74,00; 102,06]	124,61 [108,45; 146,10]	109,89 [99,02; 112,52]	0,017	0,056	<0,001	0,031
Церулоплазмин	2 987,20 [2 697,00; 3 601,90]	2 638,30 [2 432,93; 2 770,27]	3 346,00 [3 004,40; 3 829,70]	3 028,05 [2 692,05; 3 367,57]	0,021	0,251	<0,001	0,063
α -Субъединица гемоглобина	520,78 [410,62; 699,81]	751,72 [278,92; 1765,52]	538,64 [416,56; 986,80]	1056,89 [636,4; 1467,35]	1,000	0,046	0,377	0,686
C-домен μ -цепи иммуноглобулина	4 997,40 [3 573,00; 7 351,70]	4 870,20 [3 984,22; 5 952,60]	5 538,55 [4 062,50; 7 694,25]	3 563,15 [2 696,33; 4 314,33]	0,731	0,046	<0,001	0,031
Нейропилин-2	54,10 [44,13; 61,89]	45,81 [37,87; 51,60]	59,52 [48,92; 66,94]	54,99 [50,67; 60,27]	0,025	0,351	<0,001	0,094
Фосфолипид-транспортный белок	34,05 [29,65; 40,29]	35,76 [34,96; 41,63]	27,76 [22,66; 32,61]	33,36 [32,84; 35,12]	0,226	0,042	<0,001	0,156

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме [Q1; Q3]. Полужирным шрифтом выделены значения p<0,05.

ставлены в виде коэффициентов регрессии с 95% ДИ. Во-вторых, для оценки клинической значимости и интерпретации в естественных единицах измерения были построены модели на нестандартизированных данных, результаты которых представлены в виде ОШ.

Результаты

Основная характеристика пациентов

По итогам наблюдения по факту развития ишемических осложнений вне стационара пациенты были разделены на 2 группы:

- группа 1 – пациенты без ишемических осложнений вне стационара (n=89);
- группа 2 – пациенты с ишемическими осложнениями в стационаре (n=9).

По ключевым клинико-демографическим характеристикам группы статистически значимо не различались, за исключением уровня креатинина, который, однако, в обеих группах был в пределах референсных значений (табл. 1).

Исследование параметров гемостаза

Мы не обнаружили статистически значимых различий в параметрах гемостаза между изучаемыми группами ни на одном из этапов исследования (см. табл. 2; см. Дополнительные материалы на сайте журнала: табл. S1). Однако следует отметить, что как в группе 1, так и в группе 2

на втором этапе исследования (на 3–5-е сутки после назначения ДААТ) значения агрегометрии при стимуляции арахидоновой кислотой и АДФ соответствовали целевым при приеме дезагрегантной терапии [17].

При исследовании параметров функциональной активности гемостаза в динамике между 1-м и 2-м этапами исследования значения агрегометрии при стимуляции АДФ снижались в обеих группах. Кроме того, в динамике ко 2-му этапу исследования в обеих группах отмечалось повышение плотности сгустка по данным ротационной тромбоэластометрии. В группе 1 выявлено повышение активности эндогенного лизиса и снижение скорости роста сгустка по результатам теста «Тромбодинамика» ко 2-му этапу исследования, чего не наблюдалось в группе 2 (см. табл. 2; Дополнительные материалы на сайте журнала: табл. S1).

Оценка протеома плазмы крови и фракции тромбоцитов

В дальнейшем мы сравнили представленность белков в плазме крови и фракции тромбоцитов между группами на каждом этапе. Так, нами обнаружено, что группы 1 и 2 статистически значимо различались по концентрации 10 белков плазмы крови (табл. 3) и 27 белков фракции тромбоцитов (табл. 4). Большинство из этих белков являются представителями следующих функциональ-

Таблица 4 (начало). Результаты сравнительного анализа уровня белков фракции тромбоцитов: в таблице представлены белки, дифференциально представленные между группами

Параметр	Значения, фмоль/мкл				p			
	1-й этап		2-й этап		группа 1 vs группа 2		1-й этап vs 2-й этап	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	1-й этап	2-й этап	группа 1	группа 2
Актин гладких мышц аорты	139 840,00 [99 467,25; 190 105,00]	180 520,00 [172 875,00; 280 895,00]	128 235,00 [76 854,25; 172 427,50]	273 090,00 [214 960,00; 305 435,00]	0,008	0,008	0,424	0,219
β_2 -Микроглобулин	1137,30 [796,57; 1677,18]	1809,70 [1435,35; 2416,90]	1263,25 [771,16; 1716,45]	2 724,90 [1 752,35; 3 003,45]	0,026	0,016	<0,001	0,109
Катион-независимый маннозо-6-фосфатный рецептор (CI-M6PR)	4,11 [2,93; 6,41]	9,39 [7,99; 10,23]	3,96 [2,92; 6,28]	9,43 [7,72; 12,55]	0,009	0,005	0,987	0,813
Лиганд CD40	40,16 [23,16; 52,91]	46,87 [36,56; 87,76]	44,34 [30,50; 50,76]	85,09 [47,90; 97,19]	0,177	0,045	0,147	0,078
Фактор свертывания V	357,64 [193,30; 586,21]	613,28 [397,64; 778,41]	353,67 [210,97; 510,93]	705,99 [526,32; 929,26]	0,042	0,018	0,199	0,469
β -Цепь компонента системы комплемента C8	20,19 [12,92; 39,76]	23,81 [17,39; 29,18]	20,64 [13,34; 30,45]	11,80 [6,94; 15,29]	0,932	0,011	0,239	0,047
Цистатин С	33,64 [25,36; 43,89]	62,36 [45,31; 70,60]	43,44 [28,21; 54,54]	68,42 [51,11; 96,49]	0,016	0,030	<0,001	0,219
Внеклеточный матриксный белок-1	36,77 [29,83; 45,15]	44,66 [40,46; 53,09]	38,31 [28,76; 45,96]	52,29 [44,56; 64,08]	0,117	0,038	0,296	0,297
Фибриноген, α -цепь	16 860,00 [13 913,00; 21 481,00]	16 078,00 [13 534,75; 17 882,00]	12 672 [10 149,50; 15 264,00]	19 016,00 [15 634,00; 20 369,00]	0,345	0,042	0,007	0,156
Фибриноген, β -цепь	24131,00 [18 960,00; 29 178,00]	20 705,50 [17 518,50; 27 932,25]	17 319,50 [14 474,25; 22 466,25]	29 210,00 [22 789,50; 31 304,00]	0,412	0,017	0,028	0,078
Фибриноген, γ -цепь	12 489,00 [10 484,00; 15 741,00]	12 481,00 [9 955,45; 13 416,50]	9 628,40 [8 172,08; 11 488,75]	14 840,00 [11 916,00; 15 866,00]	0,336	0,025	0,006	0,109
Гелзолин	6 487,90 [4 335,15; 8 448,57]	7 803,70 [7 184,55; 9 183,80]	6 671,10 [5 187,27; 8 562,55]	10 227,00 [7 514,25; 12 342,50]	0,101	0,028	0,215	0,219
Глутатион S-трансфераза Р	1079,10 [654,89; 1476,33]	1 556,80 [1 259,60; 2 007,70]	1 122,45 [747,97; 1 500,75]	2 070,10 [1 522,95; 2 434,90]	0,035	0,006	0,608	0,156
Белок теплового шока β_1	335,50 [228,78; 486,22]	587,89 [486,18; 609,18]	377,20 [252,24; 582,67]	795,42 [467,58; 845,12]	0,007	0,017	0,039	0,219

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me [Q1; Q3]. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

ных групп: провоспалительные белки, в том числе белки острой фазы воспаления (α_1 -кислый гликопротеин, аттрактин, β_2 -микроглобулин, каталитическая субъединица карбоксипептидазы N, C-домен μ -цепи иммуноглобулина, лиганд CD40, P-селектин, белок S100-A9), компоненты системы комплемента (β -цепь компонента системы комплемента C8 – C8 β), белки системы гемостаза (молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток, фактор свертывания V, α -цепь, β -цепь и γ -цепь фибриногена, ингибитор пути тканевого фактора, фактор Виллебранда – ФВ), белки-шапероны (белок теплового шока β_1 , митохондриальный белок теплового шока 60, белок GRP78), белки-транспортёры (катионнезависимый маннозо-6-фосфатный рецептор – CI-M6PR, фосфолипидтранспортный белок). Характерно, что большая часть дифференциально представленных белков не пересекалась между плазмой и тромбоцитами. Так, концентрация C8 β в тромбоцитах на 2-м этапе исследования в группе 1 была

больше, чем в группе 2, в то время как концентрация этого белка в плазме статистически значимо не различалась.

Нами также проведен анализ протеомного состава плазмы крови и тромбоцитов в динамике отдельно в каждой группе (см. Дополнительные материалы на сайте журнала: табл. S2–S5). При этом в группе 1 наблюдалось повышение уровня в плазме ряда провоспалительных белков (C-реактивный белок, сывороточные амилоиды A1 и A2, компоненты системы комплемента C2, C4, C5, C8 β , C9, В-цепь субкомпонента системы комплемента C1q, белок, подобный компоненту системы комплемента C1r, гаптоглобин, α_1 -кислый гликопротеин-1) и белков системы гемостаза (α -цепь, β -цепь и γ -цепь фибриногена, α_2 -антиплазмин, витронектин) ко 2-му этапу исследования. В группе 2 в динамике также отмечалось увеличение концентрации провоспалительных белков (C-реактивный белок, сывороточные амилоиды A1 и A2, компоненты системы комплемента C4, C5, C8 β , C9, белок, подоб-

Таблица 4 (окончание). Результаты сравнительного анализа уровня белков фракции тромбоцитов: в таблице представлены белки, дифференциально представленные между группами

Параметр	Значения, фмоль/мкл				Р			
	1-й этап		2-й этап		группа 1 vs группа 2		1-й этап vs 2-й этап	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	1-й этап	2-й этап	группа 1	группа 2
Ингибитор металлопротеиназ 1-го типа	305,21 [164,25; 553,97]	548,12 [281,14; 591,69]	492,20 [309,30; 662,43]	915,97 [614,87; 1032,19]	0,162	0,012	<0,001	0,016
Ингибитор металлопротеиназ 2-го типа	10,84 [6,94; 16,58]	15,13 [10,81; 20,10]	15,10 [11,01; 20,19]	21,38 [18,54; 27,07]	0,141	0,033	<0,001	0,047
Нейропилин-2	33,40 [26,06; 43,06]	47,06 [43,98; 53,20]	40,01 [30,11; 54,13]	70,35 [46,19; 82,79]	0,042	0,031	0,003	0,078
Р-селектин	663,38 [413,17; 829,39]	756,43 [667,81; 1184,35]	642,20 [481,99; 895,72]	1269,40 [843,34; 1451,90]	0,096	0,028	0,142	0,109
Перокси-редоксин-1	642,20 [481,99; 895,72]	1269,40 [843,34; 1451,90]	512,22 [398,34; 633,39]	917,81 [774,35; 929,19]	0,028	0,005	0,330	0,156
Молекула адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток	608,08 [366,64; 830,69]	807,93 [690,10; 1191,75]	613,53 [452,88; 768,22]	1123,30 [883,58; 1339,15]	0,025	0,007	0,407	0,469
Дегликаза DJ-1	1237,60 [762,74; 1575,22]	1523,30 [1263,65; 1822,35]	1214,40 [851,31; 1539,32]	1976,50 [1549,75; 2264,50]	0,087	0,011	0,407	0,375
Белок S100-A9	209,26 [44,70; 491,52]	45,98 [16,23; 59,40]	112,86 [26,23; 429,84]	22,15 [14,70; 28,42]	0,035	0,008	0,230	0,219
Кислый секретир-уемый белок, богатый цистеином	648,01 [330,30; 1149,15]	1128,50 [657,74; 1228,55]	1050,85 [688,53; 1345,07]	2072,00 [1322,00; 2331,40]	0,106	0,010	<0,001	0,016
Ингибитор пути тканевого фактора	22,22 [14,81; 36,65]	32,340 [27,15; 46,97]	26,27 [19,58; 34,89]	61,87 [39,32; 66,73]	0,078	0,023	0,166	0,078
Фактор Виллебранда	331,28 [219,07; 513,20]	432,97 [399,93; 674,10]	353,10 [221,84; 457,19]	683,59 [634,05; 757,45]	0,798	0,001	0,552	0,078
Митохондриальный белок теплового шока 60	648,71 [427,20; 909,05]	915,12 [836,40; 1241,55]	645,36 [462,76; 854,34]	1417,10 [1037,32; 1431,40]	0,019	0,007	0,718	0,109
Белок GRP78	1143,35 [619,19; 1490,33]	1536,90 [1392,95; 2254,45]	1146,00 [846,81; 1496,77]	2190,40 [1765,40; 2409,00]	0,030	0,009	0,688	0,297

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме [Q1; Q3]. Полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

ный компоненту системы комплемента C1r, гаптоглобин, α_1 -кислый гликопротеин-1) и белков системы гемостаза (α -цепь и γ -цепь фибриногена). Следует особенно отметить, что в обеих группах ко 2-му этапу исследования повышалась концентрация фибриногена. Это согласуется с наблюдаемым нами повышением плотности сгустка.

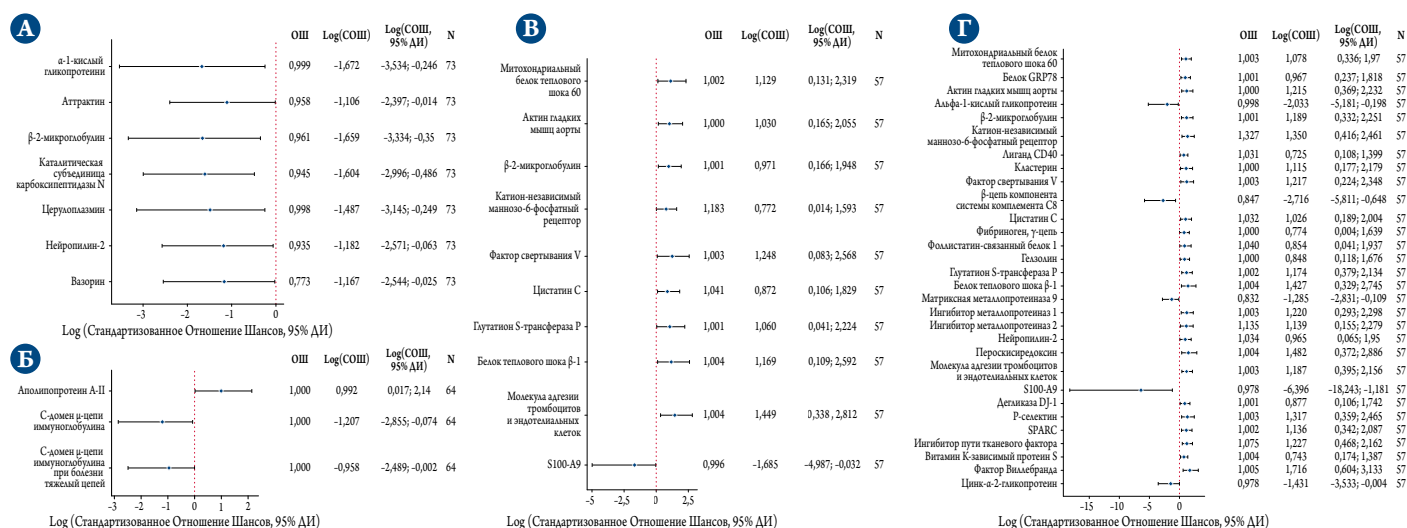
При исследовании в динамике концентрации белков тромбоцитарной фракции в группе 1 отмечалось увеличение концентрации белков – регуляторов иммунной системы (С-реактивный белок, сывороточные амилоиды A1 и A2, липополисахаридсвязывающий белок, обогащенный лейцином α_2 -гликопротеин, α_1 -кислый гликопротеин-1, витронектин, аттрактин, церулоплазмин, компоненты системы комплемента: субкомпонент C1r, субъединица С субкомпонента C1q, субкомпонент C1s, C3, C4, C5, C8 β , C9 и фактор В) и белков системы гемостаза (α -цепь, β -цепь и γ -цепь фибриногена, антитромбин III, плазминоген, протромбин, факторы свертывания X и XII, витамин

К-зависимый протеин S). Группа 2 также характеризовалась динамическим ростом провоспалительных белков (С-реактивный белок, α_1 -кислый гликопротеин-1, гаптоглобин, сывороточные амилоиды A1 и A2, белок, подобный компоненту системы комплемента C1r, компоненты системы комплемента C4, C5, C8 β , C9) и белков системы гемостаза (α -цепь и γ -цепь фибриногена).

Анализ предикторов повышенного риска развития тромбоотических осложнений

Таким образом, нами определены белки, концентрация которых была дифференциально представлена в исследуемых группах. С помощью однофакторного регрессионного анализа мы проанализировали, концентрации каких белков ассоциированы с повышенным риском развития ишемических осложнений. Среди определенных белков нами выявлен белок тромбоцитарной фракции ФВ, прогностическое значение концентрации в плазме кото-

Рисунок 1. Характеристика связи концентрации белков плазмы крови и фракции тромбоцитов с вероятностью развития ишемического осложнения вне стационара: результаты однофакторного регрессионного анализа



На рисунке представлены белки, концентрация которых продемонстрировала статистически значимую ассоциацию с развитием ишемического осложнения: А – белки плазмы крови (1-й этап исследования); Б – белки плазмы крови (2-й этап исследования); В – белки фракции тромбоцитов (1-й этап исследования); Г – белки фракции тромбоцитов (2-й этап исследования).

рого описано ранее [18, 19]. Кроме того, одними из наибольших значений отношения рисков обладали тромбоцитарные белки C8β и CI-M6PR (см. рис. 1).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы проанализировали широкий спектр параметров гемостаза и оценили протеомный состав плазмы крови и тромбоцитов у пациентов с ОИМ на фоне ДААТ. Проанализированные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты без тромбоцитарных осложнений за время наблюдения (группа 1) и пациенты с тромбоцитарными осложнениями (группа 2). По данным агрегометрии на анализаторе Multiplate, значения агрегации тромбоцитов при стимуляции арахидоновой кислотой и АДФ в обеих группах достигали целевых при дезагрегантной терапии. Нами был проведен поиск факторов, ассоциированных с повышенным риском развития тромбоцитарных осложнений среди белков плазмы крови и фракции тромбоцитов. Мы предполагали, что наиболее чувствительными маркерами высокого риска развития ишемических осложнений окажутся тромбоцитарные белки. И действительно, по полученным нами данным, дифференциально представленные белки тромбоцитов обладали большей прогностической значимостью в отношении риска развития тромбоцитарных осложнений по сравнению с белками плазмы крови. Среди тромбоцитарных белков следует особенно отметить ФВ. Описано, что ФВ ассоциирован с риском развития тромбоцитарных осложнений у пациентов с инфарктом миокарда и мультифокальным атеросклерозом [19–21]. ФВ представляет собой белок, имеющий ключевое значение в адгезии тромбоцитов [18].

Относительно функционального и клинического значения тромбоцитарной фракции ФВ данных немного [22]. Известно, что тромбоцитарный ФВ содержится в α-гранулах тромбоцитов и секретируется локально при их активации [23]. В связи с тем, что секреция тромбоцитарного ФВ происходит локально, он менее подвержен расщеплению ADAMTS-13 и сохраняет структуру ультракрупных мультимеров, которые, как известно, обладают большей активностью в процессе адгезии, чем плазменные мультимеры [23, 24]. На лабораторной модели ишемического инсульта показано, что тромбоцитарный ФВ не влияет на гемостаз при повреждении сосудистой стенки, однако играет роль при атеротромбозе [25]. Связь тромбоцитарного ФВ с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОИМ на фоне ДААТ показана нами впервые.

При анализе показателей в динамике выявлено, что содержание ФВ в тромбоцитах, как и ряда других белков, увеличивается на 3–5-е сутки после ЧКВ и назначения ДААТ. В связи с тем, что активность синтеза белков в тромбоцитах невысока, представляется наиболее вероятным, что накопление ФВ происходит посредством его связывания с поверхностными рецепторами тромбоцитов. В литературе описана также способность тромбоцитов к интернализации молекул, что может быть вторым потенциальным механизмом увеличения концентрации белков в тромбоцитах [26, 27]. Для установления точных механизмов динамики концентрации ФВ в тромбоцитах требуется дальнейшее изучение.

Другим белком, обладающим наибольшей прогностической значимостью в отношении тромбоцитарных осложнений у пациентов с ОИМ, является белок C8β в тромбо-

цитарной фракции крови. По нашим данным, повышение концентрации этого белка ассоциировано со снижением риска развития тромботических осложнений у больных указанной категории. С8 β участвует в формировании мембраноатакующего комплекса [28]. Описано, что ингибирование формирования мембраноатакующего комплекса может способствовать снижению активации тромбоцитов, и это согласуется с полученными нами результатами [29]. Описано также, что система комплемента играет роль в развитии реперфузионного повреждения миокарда после инфаркта [30]. Тем не менее роль С8 β при атеротромбозе изучена мало и требует дальнейшего изучения [31].

Третий перспективный предиктор тромботических осложнений на фоне приема ДААТ – тромбоцитарный белок CI-M6PR. Этот белок участвует в транспорте лизосомальных ферментов, в том числе катепсинов [32]. Показано, что CI-M6PR, локализованный на мембране тромбоцитов, обладает способностью связывать гепараназу – фермент, разрушающий компонент внеклеточного матрикса гепарансульфат [33]. Тем не менее функциональное значение этого белка в тромбоцитах остается неясным.

Представленные нами данные исследования гемостаза впервые демонстрируют, что у пациентов с ОИМ после проведения ЧКВ и начала приема ДААТ увеличивается плотность тромба в обеих группах. Принимая во внимание, что увеличение плотности наблюдается при селективном исследовании плазменного звена гемостаза методом «Тромбодинамика», в то время как функциональная активность тромбоцитарного звена в динамике только снижалась, представляется наиболее вероятным, что возрастание плотности обусловлено именно активностью растворимых факторов свертывания. Известно, что ключевое значение в формировании плотности тромба имеет фибриноген [34]. По полученным нами данным, концентрация фибриногена (как в плазме, так и в тромбоцитах) как в группе 1, так и в группе 2 также возрастает ко 2-му этапу, что подтверждает описанную выше гипотезу. Описано и то, что фибриноген является белком острой фазы воспаления и принимает участие в регуляции активности воспалительных процессов [35]. Нами продемонстрирован динамический рост концентрации провоспалительных маркеров в обеих группах, свидетельствующий о нарастании активности воспалительного процесса к 3–5-м суткам после ЧКВ, что соответствует литературным данным [36]. Стоит отметить, что в связи с малым размером группы 2 основные выводы о динамике концентрации белков плазмы и тромбоцитов, а также значений параметров тестов на функциональную активность системы гемоста-

за были нами сделаны на основании анализа группы 1. Увеличивающаяся активность воспаления может быть одной из причин повышения концентрации фибриногена в плазме крови и, как следствие, повышения плотности тромба. Возрастающая активность эндогенного лизиса в динамике может возникать как следствие возрастающей концентрации фибриногена и плотности тромба. Пациенты группы 2 характеризовались также увеличением времени лизиса сгустка CLT, что не наблюдалось в группе пациентов без ишемических осложнений. Различия в динамике уровня фибриногена и активности эндогенного лизиса также могут быть использованы в разработке нового подхода к диагностике повышенного риска развития ишемических осложнений на фоне ДААТ у больных с ОИМ.

Ограничения исследования

Основные ограничения данного исследования – относительно небольшой размер выборки. В связи с низкой частотой развития ишемических осложнений вне стационара распределение пациентов по группам было неравномерным. Сравнительно невысокая частота развития ишемических осложнений обусловлена особенностями дизайна исследования, который не предполагал включение пациентов с ОИМ из группы очень высокого риска (осложненного течения ОИМ).

Заключение

В ходе настоящего исследования нами определены белки, повышенная или пониженная концентрация которых ассоциирована с повышением риска развития тромботических осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне двойной антиагрегантной терапии. Среди наиболее перспективных выявленных нами белков-маркеров – белки тромбоцитов: фактор Виллебранда, С8 β и CI-M6PR. Перед внедрением полученных результатов в клиническую практику требуется проведение дополнительного рандомизированного проспективного исследования.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр информационных технологий в здравоохранении» по соглашению № 0303–17/23 от 28.04.2023 г.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.07.2025

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

[см. Приложение OnLine](#)

Каждый 5-й пациент перенесет повторный инфаркт миокарда в течение года после первого события¹.

Достижение целевого уровня ХС ЛНП — ключ к улучшению прогноза пациента. Пациент не узнает об этом без **вашей рекомендации**.



<1,4 ммоль/л
и снижение **≥50%**
от исходного

Достижение целевого
уровня ХС ЛНП



8 (±4) недель

Контроль липидного профиля –
через 8 (±4) недель после начала
терапии и интенсификация
терапии при недостижении
целевого уровня ХС ЛНП

Если у пациента, перенесшего ИМ, при использовании максимально переносимой дозы статина в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛНП в крови остаётся выше целевого уровня, **рекомендуется добавить инклизиран или ингибитор PCSK9** для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий^{2,3}.



Больше полезных материалов
для врачей — в канале
«Кардиогид». Подписывайтесь!

ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИМ — инфаркт миокарда.

1. Jernberg T et al. Eur Heart J 2015; 36: 1163–70. 2. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ [Электронный ресурс] // https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/157_5 (дата доступа: 20.12.2024). 3. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ [Электронный ресурс] // https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/154_4 (дата доступа: 20.12.2024).

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ООО «Новартис Фарма», Россия, 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70, тел.: +7 (495) 967-12-70.

11399934/MED/MODUL/0425/0

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045–57. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327
- Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1524–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1791–800. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482
- Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979
- Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet*. 2016;388(10055):2015–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X
- Kalinskaya A.I., Elizarova A.K., Anisimova A.S., Vorobyeva D.A., Rusakovitch G.I., Maryukhnich E.V. et al. Peculiarities of Hemostasis and Proteomics in Patients With Acute Myocardial Infarction and Healthy Volunteers After SARS-CoV-2 Infection. *Kardiologia*. 2024;64(9):58–69. [Russian: Калинская А.И., Елизарова А.К., Анисимова А.С., Воробьева Д.А., Русакович Г.И., Марюхнич Е.В. и др. Особенности гемостаза и протеомики у пациентов с острым инфарктом миокарда и здоровых добровольцев после инфекции SARS-CoV-2. *Кардиология*. 2024;64(9):58–69]. DOI: 10.18087/cardio.2024.9.n2752
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720–826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191
- Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
- Averkov O.V., Arutyunyan G.K., Duplyakov D.V., Konstantinova E.V., Nikulina N.N., Shakhnovich R.M. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):121–207. [Russian: Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):121–207]. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6306
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Korpallóvá B, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Kovář F, Kubisz P et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(8):1199–207. DOI: 10.1177/1076029618790092
- Halimeh S, Angelis GD, Sander A, Edelbusch C, Rott H, Thedieck S et al. Multiplate Whole Blood Impedance Point of Care Aggregometry: Preliminary Reference Values in Healthy Infants, Children and Adolescents. *Klinische Pädiatrie*. 2010;222(3):158–63. DOI: 10.1055/s-0030-1249081
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, Polokhov DM, Gracheva MA, Koltsova EM et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0199900. DOI: 10.1371/journal.pone.0199900
- Azcona L, López Farré AJ, Petra Jiménez M-C, Antonio S, Pablo R, Javier M et al. Impact of Clopidogrel and Aspirin Treatment on the Expression of Proteins in Platelets from Type-2 Diabetic Patients with Stable Coronary Ischemia. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012;101(8):2821–32. DOI: 10.1002/jps.23201
- Kononikhin AS, Starodubtseva NL, Brzhozovskiy AG, Tokareva AO, Kashirina DN, Zakharova NV et al. Absolute Quantitative Targeted Monitoring of Potential Plasma Protein Biomarkers: A Pilot Study on Healthy Individuals. *Biomedicine*. 2024;12(10):2403. DOI: 10.3390/biomedicine12102403
- Angiolillo DJ, Galli M, Alexopoulos D, Aradi D, Bhatt DL, Bonello L et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention: 2024 Update. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2024;17(22):2639–63. DOI: 10.1016/j.jcin.2024.08.027
- Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. Von Willebrand Factor in Cardiovascular Disease: Focus on Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2008;117(11):1449–59. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827
- Wu N, Chen Y, Hou M. Level of von Willebrand factor to assess the occurrence and prognosis of acute myocardial infarction. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(10):10444–9. DOI: 10.21037/apm-21-2162
- Fedotkina Yu.A., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Krivosheeva E.N., Frolkova O.O., Titaeva E.V. et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):64–78. [Russian: Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Кривошеева Е.Н., Фролкова О.О., Титаева Е.В. и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64–78]. DOI: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78
- Margolis LB, Tikhonov AN, Vasilieva EYu. Platelet adhesion to fluid and solid phospholipid membranes. *Cell*. 1980;19(1):189–95. DOI: 10.1016/0092-8674(80)90400-6
- Kanaji S, Fahs SA, Shi Q, Haberichter SL, Montgomery RR. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(8):1646–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04797.x
- Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thrombosis Research*. 2007;120(Suppl 1):S5–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.03.011
- Arya M, Anvari B, Romo GM, Cruz MA, Dong J-F, McIntire LV et al. Ultralarge multimers of von Willebrand factor form spontaneous high-strength bonds with the platelet glycoprotein Ib-IX complex: studies using optical tweezers. *Blood*. 2002;99(11):3971–7. DOI: 10.1182/blood-2001-11-0060
- Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, Vandenbulcke A, Pareyn I, Deckmyn H et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice. *Blood*. 2015;126(14):1715–22. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632901
- Wencel-Drake JD, Boudignon-Proudhon C, Dieter MG, Criss AB, Parise LV. Internalization of bound fibrinogen modulates platelet aggregation. *Blood*. 1996;87(2):602–12. PMID: 8555482

27. Jerez-Dolz D, Torramade-Moix S, Palomo M, Moreno-Castaño A, Lopez-Vilchez I, Hernandez R et al. Internalization of microparticles by platelets is partially mediated by toll-like receptor 4 and enhances platelet thrombogenicity. *Atherosclerosis*. 2020;294:17–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.017
28. Bubeck D, Roversi P, Donev R, Morgan BP, Llorca O, Lea SM. Structure of Human Complement C8, a Precursor to Membrane Attack. *Journal of Molecular Biology*. 2011;405(2):325–30. DOI: 10.1016/j.jmb.2010.10.031
29. Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, Tracey JB, Fitch J, Li L et al. Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leukocyte activation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;118(3):460–6. DOI: 10.1016/S0022-5223(99)70183-2
30. Vogel C-W. The Role of Complement in Myocardial Infarction Reperfusion Injury: An Underappreciated Therapeutic Target. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:606407. DOI: 10.3389/fcell.2020.606407
31. Tedesco F, Densen P, Villa MA, Presani G, Roncelli L, Rosso di san Secondo VE. Functional C8 associated with human platelets. *Clinical and Experimental Immunology*. 1986;66(2):472–80. PMID: 3815901
32. Gauthier C, El Cheikh K, Basile I, Daurat M, Morère E, Garcia M et al. Cation-independent mannose 6-phosphate receptor: From roles and functions to targeted therapies. *Journal of Controlled Release*. 2024;365:759–72. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.12.014
33. Wood RJ, Hulett MD. Cell Surface-expressed Cation-independent Mannose 6-Phosphate Receptor (CD222) Binds Enzymatically Active Heparanase Independently of Mannose 6-Phosphate to Promote Extracellular Matrix Degradation. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(7):4165–76. DOI: 10.1074/jbc.M708723200
34. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8):1894–904. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x
35. Salini V, Saggini A, Maccauro G, Caraffa A, Shaik-Dasthagirisah YB, Conti P. Inflammatory Markers: Serum Amyloid A, Fibrinogen and C-Reactive Protein – A Revisited Study. *European Journal of Inflammation*. 2011;9(2):95–102. DOI: 10.1177/1721727X1100900202
36. Solheim S, Grøgaard HK, Hoffmann P, Arnesen H, Seljeflot I. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2008;68(7):555–62. DOI: 10.1080/00365510701884584