

В'язкісні та тромбоцитарно–агрегаційні порушення у хворих з інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST

Д. Ю. Узун¹, В. В. Лазоришинець², К. С. Узун¹

¹Обласне територіальне медичне об'єднання м. Краматорськ,

²Національний інститут серцево–судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ

The viscosity and thrombocytic–aggregation disorders in patients, suffering myocardial infarction with the ST segment elevation

D. Yu. Uzun¹, V. V. Lazoryshynets², K. S. Uzun¹

¹Regional Territorial Medical Association, Kramatorsk,

²Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Kyiv

Реферат

Мета. Аналіз змін в'язкісних та тромбоцитарно–агрегаційних порушень під впливом різних тактичних, діагностичних і інтервенційних підходів у хворих з інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST за наявності мультисудинного ураження коронарних артерій.

Матеріали і методи. У дослідженні використано чотири тактичні і лікувально–діагностичні підходи протягом року спостереження.

Результати. У хворих з інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST встановлено гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, які проявлялися в перші тижні компенсаторним зростанням кількості тромбоцитів, в'язкості крові, рівня фібриногену та агрегаційних властивостей тромбоцитів. Проведення додаткового поглибленого обстеження коронарного кровообігу та подальше застосування відтермінованого стентування інфарктнезалежних артерій сприяло меншій амплітуді коливань всіх лабораторних показників, ніж при інших тактичних і лікувальних підходах.

Висновки. Стандартні тактичні і лікувально–діагностичні принципи ведення такої категорії хворих не дозволяють принципово поліпшити стан в'язкісних і коагуляційно–агрегаційних параметрів навіть у разі використання подвійної антиагрегантної терапії.

Ключові слова: лікувально–діагностичні підходи; циркуляція крові; гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми; атероматозний процес; тромбоцити.

Abstract

Objective. Analysis of changes in viscosity and disorders of the thrombocytes–aggregation process under impact of various tactical, diagnostic and intervention approaches in patients, suffering myocardial infarction with persistent elevation of ST segment in presence of multivascular affection of coronary arteries.

Materials and methods. In the investigation four tactical and treatment–diagnostic approaches were used through year of observation.

Results. In patients, suffering myocardial infarction and persistent elevation of ST segment the hyperviscosity and hypercoagulation syndromes were revealed, which have manifested in first weeks by compensatory growth of thrombocytes quantity, the blood viscosity, level of fibrinogen and aggregation properties of thrombocytes. Conduction of additional more profound examination of coronary blood circulation and further application of postponed stenting of the infarction–dependent arteries have promoted lesser amplitude of fluctuations of all laboratory indices, than in other tactical and treatment approaches.

Conclusion. Standard tactical and treatment–diagnostic principles in management of such category of patients do not permit to improve the state of the viscosity and coagulation–aggregation parameters principally, even while application of double antiaggregation therapy.

Keywords: treatment–diagnostic approaches; the blood circulation; syndromes of hyperviscosity and hypercoagulation; atheromatous process; thrombocytes.

Дані клінічних досліджень вказують на значну роль в патогенезі розвитку гострого інфаркту міокарда (ІМ) функціонального стану агрегації тромбоцитів і в'язкості крові, які визначають характер плинності крові по судинах на рівні макро– і мікроциркуляції [1, 2]. Гострий біль у пацієнтів з інфарктом являє собою один з механізмів, що лежить в основі рефлекторного спазму коронарних судин і сприяє стрімкому зростанню чисельності тромбоцитів у периферичній крові [3]. При розриві атероматозної бляш-

ки насамперед відбувається адгезія тромбоцитів до субендотеліальних структур артерії [4]. Активація тромбоцитів супроводжується вивільненням із них біологічно активних речовин (аденозиндифосфату, тромбоксану, серотоніну). Під їх впливом на поверхні мембрани тромбоцита утворюються глікопротеїдні ІІb/ІІІa рецептори, які на завершальному етапі агрегації тромбоцитів відіграють ключову роль у процесі тромбоутворення, сприяючи утворенню «містків» між тромбоцитами й адгезивними білками,

перш за все фібриногеном. Ось чому дослідження сироваткового рівня фібриногену також важливе для цієї категорії хворих [3].

Приблизно у половини хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST за результатами ангіографічного дослідження виявляють мультисудинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій. Стандартним підходом до лікування таких хворих є стентування інфарктзалежної артерії, але часто без урахування ступеня ураження інших, так званих інфарктнезалежних судин. До того ж, часто при коронарографії буває складно оцінити не лише їх прохідність, а й істинні розміри і структуру атероми, а також морфологічний стан ендотелію [5]. А через це діагностична і лікувальна тактика у такої категорії хворих залишається не тільки багато в чому не вирішеною остаточно, а й здебільше суб'єктивною [2, 6 – 8].

Реологічні властивості крові залежать від співвідношення обсягу плазми до обсягу формених елементів, концентрації плазмових білків, форми і розмірів еритроцитів, швидкості кровотоку. В'язкість є дуже важливим показником стану крові, оскільки суттєво впливає на процеси тканинного метаболізму. Підвищення в'язкості обумовлює зниження швидкості дифузії і електропровідності клітин. В'язкість крові підвищується внаслідок агрегації еритроцитів і тромбоцитів, на яку у свою чергу значно впливають і інші реологічні параметри, в тому числі поверхневий заряд мембрани і плазмова концентрація фібриногену [9, 10]. В'язкість крові підвищується у разі збільшення кількості клітин щодо об'єму плазми. Це відзначається при підвищенні концентрації високомолекулярних білків (перш за все фібриногену) та веде до зростання периферичного судинного опору і навантаження на ліві відділи серця [11]. В'язкість крові пов'язана з основними факторами ризику розвитку кардіоваскулярної патології, які включають артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, цукровий діабет, метаболічний синдром, приналежність до чоловічої статі і вік. До того ж, підвищений вихідний рівень фібриногену в плазмі крові можна вважати предиктором розвитку серцево-судинних подій [3, 12 – 14].

Мета дослідження: аналіз змін в'язкісних та тромбоцитарно-агрегаційних порушень під впливом різних тактичних, діагностичних і інтервенційних підходів у хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST за наявності мультисудинного ураження коронарних артерій.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 102 хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, які методом випадкової вибірки були розподілені на 4 статистично гомогенні групи, однотипні за статтю ($\chi^2=0,9$, $p=0,34$), віком ($t=2,3$, $p=0,14$), тривалістю ($t=0,9$, $p=0,88$), клінічними проявами ($\chi^2=2,3$, $p=0,14$) захворювання, стадією хронічної серцевої недостатності ($\chi^2=1,50$, $p=0,32$). Критерії включення хворих у дослідження: ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, мультисудинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій; ангіографічно значущий стеноз коронарних судин

більше 50 – 70% мінімум у 2 проєкціях; функціонально значущий стеноз коронарних артерій ($<0,80$) за даними фракційного резерву кровотоку (ФРК). Критерії виключення/не включення хворих у дослідження: ІМ без стійкого підйому сегмента ST (за SYNTAX Score > 32 балів); хворі з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, яким раніше виконано аорто-коронарне шунтування; ІМ з елевацією сегмента ST без явного стенозу; функціонально не значущий стеноз коронарних артерій за даними ФРК ($>0,84$); гостра серцева недостатність; кардіогенний шок класів 3 – 4 за Killip; аневризма лівого шлуночка; протези клапанів серця; пароксизмальна або постійна форма фібриляції передсердь; ниркова недостатність; цукровий діабет.

До 1-ї (основної) групи включено 25 (24,5%) хворих, яким за допомогою коронароангіографії встановлено наявність оклюзії інфарктзалежної судини та виконано її термінове стентування. Надалі на 2 – 3-тю добу проведено ФРК і доведена наявність в них гемодинамічно значущих стенозів інфарктнезалежних артерій. Після виконання оптичної когерентної томографії (ОКТ) оцінено стабільність, розміри, протяжність атероми та виконано відтерміноване стентування цих судин. До 2-ї групи включено 26 (25,5%) хворих, яким виконано стентування інфарктзалежної артерії, а на 2–3-ю добу – ФРК, але без ОКТ з наступним стентуванням інфарктнезалежної (их) артерії (їй). До 3-ї групи увійшли 25 (24,5%) хворих, яким виконано одномоментне стентування інфарктзалежних і інфарктнезалежних судин після коронарографії. До 4-ї групи включено 26 (25,5%) пацієнтів, яким виконано лише стентування інфарктзалежної судини, і вони були виписані з відділення без подальшого дослідження стану кровообігу в інфарктнезалежних артеріях і інтервенційних втручань на них. Усі хворі отримували стандартну двокомпонентну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота 75 – 150 мг на добу і клопідогрел 75 мг на добу), а також 20 мг аторвастатину і 10 мг езетимібу.

Отримані у хворих результати порівнювали з відповідними показниками у 30 практично здорових людей аналогічного віку і статі (контрольна група). За допомогою рутинних методик визначали кількість тромбоцитів у периферичній крові (Тр) і концентрацію фібриногену. За допомогою віскозиметра та лазерного агрегометра «Viola» (Росія) оцінювали ступінь адгезії тромбоцитів (САДТр), час адгезії тромбоцитів (ЧАТр), ступінь агрегації тромбоцитів (САГТр) та в'язкість крові. Всі досліджувані показники вивчали тричі – в 1-шу добу ІМ, через 3 – 4 тижні і через рік. Статистичне опрацювання даних проводилося на персональному комп'ютері з використанням пакета ліцензійної програми для статистичного аналізу «Statistica 6.0». Нормальність розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро-Вілка. Вибірка мала нормальний розподіл. Для порівняння кількісних параметрів між незалежними вибірками використовували непарний критерій Ст'юдента (t); для порівняння результатів на різних етапах лікування одної групи – парний критерій Ст'юдента з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-бі-

ологічних дослідженнях; для порівняння якісних показників – критерій χ^2 . Відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично значущими, якщо рівень значущості (p) перевищував 0,05.

Результати

Визначення в'язкості крові у хворих з ІМ продемонструвало двократний приріст величини цього показника порівняно з відповідним показником здорових людей. При спостереженні в динаміці виявилось, що в 1-й групі на 2-му етапі дослідження (тобто через 3–4 тижні) величина показника в'язкості зросла вдвічі, але надалі (через рік) статистично значущо зменшилася, хоча так і не досягла величини аналогічного показника в контрольній групі. В 3-й групі зміни показника в'язкості крові були такими самими. У 2-й групі приріст величини в'язкості крові між 1-ю добою і 3–4-м тижнем з моменту розвитку ІМ виявився меншим, ніж у 3-й і 4-й групах, але спрямованість змін була однотипною. В 1-й групі збільшення в'язкості на 3–4-му тижні було статистично значущим, але меншим, ніж у 2, 3 і 4-й групах. Через рік величина в'язкості крові була найменшою у хворих усіх груп і максимально наблизилася до величини цього показника у здорових людей. У хворих досліджуваних груп визначена вихідна гіперфібриногенемія, що значущо відрізнялася від рівня фібриногену у здорових людей. На тлі лікування в 4-й групі визначалося спочатку статистично незначуще зростання рівня фібриногену, а надалі – статистично значуще його зниження по відношенню до 2-го етапу дослідження (через 3–4 тижні). Аналогічні зміни відбувалися у 3-й групі. У 2-й групі через рік величина цього показника наблизилася до його рівня у здорових людей. У 1-й групі спочатку спостерігали тенденцію до збільшення даного показника, а надалі – статистично значущий його регрес аж до рівня, відзначеного у здорових людей (див. таблицю).

Вихідна кількість тромбоцитів у хворих була статистично значущо вищою за нормативні показники, що, можливо, доцільно розглядати з позиції компенсаторної реакції на інфарктний біль. У подальшому в 4-й групі рівень тромбоцитів зріс і лише через рік знизився до норми. Аналогічна тенденція спостерігалась у 2-й і 3-й групах, хоча в 1-й і 2-й групах тромбоцитоз був нижчим, ніж у 3-й і 4-й групах. У всіх групах хворих через рік кількість тромбоцитів нормалізувалась. Вихідні значення САДТр у хворих виявилися статистично значущо вищими, ніж у здорових людей, та на тлі лікування. В 4-й групі цей показник спочатку статистично значущо зріс, а надалі знизився, хоча так і не досяг значення відповідного показника в контрольній групі. У 3-й групі спостерігалась аналогічна тенденція. У 2-й групі зміни були такі самі. Збільшення САДТр між 1-м і 2-м етапами дослідження було статистично значущо меншим, ніж у 3-й і 4-й групах, але на 3-му етапі величина досліджуваного показника так і не знизилася до його рівня у здорових людей, хоча і набула статистично значущої відмінності від відповідних величин у 3-й і 4-й групах. У

1-й групі, на відміну від інших груп хворих, спостерігалось статистично значуще зниження САДТр як між 1-м і 2-м етапами, так і між 2-м і 3-м етапами. У цій групі величина САДТр виявилася найменшою через рік серед всіх груп хворих. Проте досліджувана величина так і не знизилася до відповідного контрольного значення.

Величина ЧАТр у хворих виявилася меншою, ніж у здорових людей, тобто активація тромбоцитів у хворих відбувалася за менший проміжок часу, ніж у здорових людей. У 1-й і 4-й групах ЧАТр спочатку зменшився на етапі між 1-ю добою і 3–4-м тижнями, а надалі, навпаки, збільшився. Якщо за цим показником між 2-ю і 4-ю групами між 1-м і 2-м етапами було отримано статистично значущі відмінності, то між 1-ю і 4-ю групами – ні. Навпаки, між 2-м і 3-м етапами в усіх групах хворих встановлена статистично значуща відмінність для цього показника. Найвищий приріст даного показника відзначено в 1-й і 2-й групах, а в 3-й і 4-й групах – навпаки, його вірогідне зниження.

Зміни САГТр у динаміці спостереження нагадували зміни САДТр. Спочатку показник статистично значущо зростав, а надалі знижувався. Така закономірність прослідковувалася в 3-й і 4-й групах. У 1-й і 2-й групах зростання САГТр мало характер тенденції. При цьому в жодній групі хворих на фінальному етапі дослідження не було встановлено статистично значущих відмінностей цього показника від контрольного, тобто в жодній групі хворих величина САДТр не досягла значення, яке відповідає б нормі.

Обговорення

Вважають, що збільшення в'язкості крові у хворих з ІМ обумовлено комплексом різноманітних змін: підвищенням агрегації еритроцитів і тромбоцитів, вмістом фібриногену крові, чисельністю грубодисперсних білкових з'єднань, рівнями тригліцеридів, холестерину, жирних кислот та зміною мембранного потенціалу еритроцитів [5]. Останніми роками до цього переліку додали декілька факторів, що визначаються порушеним станом гідроїонної рівноваги, що формується на тлі як гіпоперфузійних розладів, так і порушень системної гемодинаміки і зниження плазмової частини порівняно з глобулярною з гемоконцентрацією, що в сукупності підсилює/формує гіперв'язкий синдром, а це у свою чергу погіршує систолічні властивості лівого шлуночка [4]. До того ж, приблизно у 50% хворих ІМ виникає без явної дис/гіперліпідемії, а у приблизно 20% – за відсутності будь-яких класичних факторів ризику ішемічної хвороби серця. Класичним механізмом виникнення ІМ у цих хворих вважають спазм коронарних судин. Ймовірно, патогенез хронічних судинних захворювань, у тому числі атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому, що не завжди пояснюється класичними теоріями патогенезу, може бути обумовлений саме порушеннями в'язкості та агрегаційними порушеннями формених елементів крові [15].

Коли в результаті внутрішньосудинного втручання або розриву нестабільної атеросклеротичної бляшки відбу-

Сироваткова концентрація маркерів ендотеліальної функції судин у хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST в динаміці спостереження і у здорових людей ($\bar{x} \pm m$)

Етапи дослідження	Група хворих				Здорові люди (n=30)
	1-ша (n=25)	2-га (n=26)	3-тя (n=25)	4-та (n=26)	
В'язкість крові (ум. од. в'язкості)					
1-ша доба	24,6±0,08 ¹	23,5±0,07	23,8±0,11	23,8±0,06 ¹	10,5±0,09
3 - 4 тижні	30,1±0,07 ^{1Δ}	32,0±0,09 ^Δ	44,0±0,15 ^{§Δ}	44,2±0,10 ^{X1Δ}	
1 рік	14,3±0,10 ^{1gз}	17,0±0,17 ^{gз}	19,0±0,12 ^{§gз}	18,7±0,18 ^{1XΔgз}	
Фібриноген, г/л					
1-ша доба	6,4±0,03 ¹	6,4±0,07 ¹	6,4±0,03 ¹	6,4±0,01 ¹	5,2±0,04
3-4 тижні	6,5±0,02 ¹	6,5±0,02 ¹	6,8±0,02 ¹	6,9±0,04 ¹	
1 рік	5,4±0,01 ^{1gз}	5,8±0,01 ^{1gз}	6,0±0,05 ^{1+z}	6,0±0,05 ^{1+z}	
Тр, × 10⁹/л					
1-ша доба	340,1±1,50 ¹	341,2±1,33 ¹	339,4±1,21 ¹	340,4±1,16 ¹	322,4±1,25
3-4 тижні	353,9±1,29 ^{1Δ}	356,1±1,24 ^{1Δ}	360,4±1,17 ^{1×§Δ}	363,2±1,24 ^{1×Δ#}	
1 рік	327,8±1,16 ^{1gз}	327,2±1,19 ^{1gз}	329,0±1,09 ^{1+gз}	328,0±1,38 ^{1gз}	
САДТр, %					
1-ша доба	39,0±0,10 ¹	39,1±0,24 ¹	39,1±0,12 ¹	39,4±0,40 ¹	19,2±0,13
3-4 тижні	36,7±0,17 ^{1Δ}	40,0±0,18 ¹	43,6±0,22 ^{1+§Δ}	43,8±0,39 ^{1XΔ}	
1 рік	23,1±0,13 ^{1gз}	26,3±0,20 ^{1*gз}	30,1±0,34 ^{1+§gз}	30,4±0,18 ^{1XΔgз}	
ЧАТр, хв					
1-ша доба	3,4±0,01 ¹	3,4±0,03 ¹	3,5±0,02 ¹	3,4±0,02 ¹	7,1±0,02
3-4 тижні	3,0±0,02 ¹	2,8±0,02 ^{1Δ}	2,5±0,02 ^{1+Δ}	2,2±0,03 ^{1X}	
1 рік	5,9±0,01 ^{1gз}	4,9±0,04 ^{1*gз}	4,5±0,04 ^{1+gз}	4,3±0,05 ^{1XΔgз}	
САГТр, %					
1-ша доба	57,4±0,18 ¹	57,7±0,10 ¹	56,9±0,20 ¹	57,6±0,12 ¹	44,3±0,12
3-4 тижні	58,7±0,20 ¹	59,4±0,15 ^{1Δ}	62,1±0,31 ^{1+§Δ}	62,0±0,19 ^{1XΔ}	
1 рік	46,0±0,24 ^{1gз}	49,6±0,19 ^{1*gз}	50,2±0,11 ^{1+gз}	51,3±0,24 ^{1XΔgз}	
<i>Примітка.</i>	Відмінності між аналогічними показниками статистично значущі: ¹ - у хворих і здорових людей; * - у хворих 1-ї і 2-ї груп; + - у хворих 1-ї і 3-ї груп; X - у хворих 1-ї і 4-ї груп; § - у хворих 2-ї і 3-ї груп; Δ - у хворих 2-ї і 4-ї груп; # - у хворих 3-ї і 4-ї груп; √ - у хворих на 1-шу добу та через 3-4 тижні; g - у хворих на 1-шу добу і через рік; z - у хворих через 3-4 тижні і через рік.				

вається ушкодження стінки судини, циркулюючі тромбоцити першими з усіх клітинних елементів зв'язуються з субендотеліальним матриксом, формуючи тромб. Накопичення тромбоцитів у місцях пошкодження стінки судини визначається розвитком специфічних взаємодій: тромбоцит – стінка судини (адгезія), тромбоцит – тромбоцит (агрегація) і тромбоцит – лейкоцит (аглотинація), які регулюються цілим рядом поверхневих і розчинних білків. Накопичуючись в зоні пошкодження, активовані тромбоцити виявляються здатними не тільки брати участь у розвитку тромба, а й ініціювати і / або прискорювати запальні процеси у стінці судини [11]. Поява в кровотоці тромбоцитарно–лейкоцитарних агрегатів сприяє розвитку локального запалення і подальшого захоплення лейкоцитів судинною стінкою. Поява в периферичній крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця великої кількості таких агрегатів може бути як важливим компонентом системного запалення, так і одним із шляхів індукування запальних процесів у стінці судини (інтимі або стабільній атеромі), які можуть призводити до прискорення розвитку атеросклеротичного ушкодження й атеротромбозу [11]. Первинна взаємодія тромбоцитів з пошкодженою стінкою судини є пусковим механіз-

мом, який ініціює накопичення тромбоцитів у місці пошкодження. Подальше формування оклюзуючого тромба у великій мірі залежить як від адгезивних властивостей тромбоцитів, так і від здатності тромбоцитів швидко реагувати на активуючі стимули [11].

Висновки

У хворих з ІМ зі стійкою елевацією сегмента ST встановлено гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, які проявлялися в перші тижні компенсаторним зростанням кількості тромбоцитів, в'язкості крові, рівня фібриногену та агрегаційних властивостей тромбоцитів.

Проведення додаткового поглибленого обстеження коронарного кровообігу (когерентної томографії і внутрішньосудинної сонографії) як основних методів детального оцінювання стану атероматозного процесу та подальше застосування відтермінованого стентування інфарктнезалежних артерій у 1-й групі сприяло меншій амплітуді коливань всіх лабораторних показників порівняно з іншими тактичними і лікувальними підходами, а відтак, завдяки системному етапному поліпшенню артеріального кровопостачання оптимізувати стан в'язкості і процесів адгезії/агрегації тромбоцитів.

Стандартні тактичні та лікувально–діагностичні принципи ведення такої категорії хворих не дозволяють принципово поліпшити стан в'язкісних і коагуляційно–агрегаційних параметрів навіть у разі використання подвійної антиагрегантної терапії.

Фінансування. За власні кошти авторів.

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що вони не мають конфлікту інтересів щодо даного рукопису.

Інформація про внесок кожного учасника. Узун Д. Ю. – концепція і дизайн дослідження; Лазоришинець В. В. – збір та аналіз отриманих результатів; Узун К. С. – опрацювання матеріалів, написання та редагування тексту.

References

- Gabbasov ZA, Ryzhkova EV. Platelet phenotype in myocardial infarction. *Creative cardiology*. 2014;(2):48–59. Russian.
- Nikiforov VS. Blood viscosity as a target of therapeutic intervention in cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015;(13):59–62. Russian.
- Koryakina LB, Pivovarov YuI, Kurilskaya TE, Sergeeva AS, Babushkina IV. Dysfunction of vascular endothelium at arterial hypertension and coronary disease (literature review). *Bulletin ESSC SB RAMS*. 2013;(2–1):165–70. Russian.
- Cowan AQ, Cho DJ, Rosenson RS. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012 Aug;26(4):339–48. doi: 10.1007/s10557–012–6402–4. PMID: 22821616.
- Lysenko GI, Tkachenko VI. The role of clopidogrel in the prevention of cardiovascular accidents. *The art of healing*. 2011; (3):58–63. Russian.
- Bonin M, Mewton N, Roubille F, Morel O, Cayla G, Angoulvant D, et al. Effect and Safety of Morphine Use in Acute Anterior ST–Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 10;7(4):e006833. doi: 10.1161/JAHA.117.006833. PMID: 29440010; PMCID: PMC5850179.
- Harrington DH, Stueben F, Lenahan CM. ST–Elevation Myocardial Infarction and Non–ST–Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Mar;31(1):49–64. doi: 10.1016/j.cnc.2018.10.002. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30736935.
- Baek JY, Kang TS, Rha SW, Choi BG, Park SH, Jeong MH. Twelve-month clinical outcomes of acute non–ST versus ST–segment elevation myocardial infarction patients with reduced preprocedural thrombolysis in myocardial infarction flow undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2018 Aug;29(5):416–422. doi: 10.1097/MCA.0000000000000632. PMID: 29708887.
- Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial–mesenchymal–like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011 Nov 15;20(5):576–90. doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.009. PMID: 22094253; PMCID: PMC3487108.
- Yang SH, Du Y, Zhang Y, Li XL, Li S, Xu RX, et al. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2017 Jun 9;7(6):e015041. doi: 10.1136/bmjopen–2016–015041. PMID: 28601829; PMCID: PMC5734258.
- Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011 Nov;106(5):827–38. doi: 10.1160/TH11–08–0592. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22012554.
- Pandey AK, Duong T, Swiatkiewicz I, Daniels LB. A Comparison of Biomarker Rise in Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2020 Oct;133(10):1203–1208. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.02.024. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234496.
- Jánosi A, Erdős G, Pach FP, et al. [Prognostic significance of the total ischemic time in patients with ST–elevation myocardial infarction]. *Orvosi Hetilap*. 2018 Jul;159(27):1113–1120. DOI: 10.1556/650.2018.31108. PMID: 29961371.
- Caimi G, Hopps E, Montana M, Andolina G, Urso C, Canino B, et al. Analysis of the Blood Viscosity Behavior in the Sicilian Study on Juvenile Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Nov;24(8):1276–1281. doi: 10.1177/1076029618775511. Epub 2018 May 23. PMID: 29792062; PMCID: PMC6714779.
- Clemetson KJ. Platelet receptors. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. San Diego: Elsevier Academic Press; 2012. 169–94. ISBN: 9780123878373.

Надійшла 23.01.2021