

В'ЯЗКІСНІ ТА ТРОМБОЦИТАРНО-АГРЕГАЦІЙНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗІ СТІЙКОЮ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

Дмитро Узун¹, Василь Лазоришинець²,
Катерина Узун¹

¹Відділення серцево-судинної та
рентгеноваскулярної хірургії з блоком
інтервенційної нейрорадіології
Обласне територіальне медичне об'єднання м.
Краматорськ
83907, вул. Олекси Тихого, 31, Краматорськ,
Україна

²Національний інститут серцево-судинної хірургії
імені М.М. Амосова Національної академії
медичних наук України
03038, вул. Амосова, 6, Київ, Україна

Вступ

Клінічні дослідження 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 інфарктних пацієнтів являє собою один з механізмів, що лежить в основі як рефлекторного спазму вінцевих судин, так і сприяє стрімкому зростанню чисельності тромбоцитів в периферичній крові [3]. При розриві атероматозної бляшки насамперед відбувається адгезія тромбоцитів до субендотеліальних структур артерії [4]. Активізація тромбоцитів супроводжується вивільненням з них біологічно активних речовин (аденозиндифосфату, тромбоксану, серотоніну), під впливом яких на поверхні мембрани тромбоцита утворюються глікопротеїдні ІІb / ІІІa рецептори, які на завершальному етапі агрегації тромбоцитів відіграють ключову роль в процесі тромбоутворення, створюючи утворенню «містків» між тромбоцитами і адгезивними білками, перш за все фібриногеном. Ось чому, дослідження сироваткового рівня фібриногену є також важливим для цієї категорії хворих [3].

Приблизно у половини хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST за результатами ангіографічного дослідження виявляють мультисудинне атеросклеротичне ураження вінцевих артерій. Традиційним 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, але й істинні розміри і структуру атероми, а також морфологічний стан ендотелію [5]. А через це діагностична і лікувальна тактика у такої категорії хворих багато в чому залишається не тільки не вирішеною остаточно, алей здебільше суб'єктивною [2; 6-8]. Мета дослідження полягала в аналізі змін в'язкісних та тромбоцитарно-агрегаційних порушень

під впливом різних тактичних, діагностичних і інтервенційних підходів у хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST при наявності мультисудинного ураження коронарних артерій.

Реологічні властивості крові залежать від співвідношення обсягу плазми / 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 в свою чергу значно впливають і інші реологічні параметри, в т.ч. поверхневий заряд мембрани і плазмова концентрація фібриногену [9; 10]. Підвищення в'язкості крові спостерігається при збільшенні 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 зростання навантаження на ліві відділу серця [11]. В'язкість крові пов'язана з основними факторами ризику розвитку кардіоваскулярної патології, включаючи артеріальну гіпертензію, гіперліпидемію, 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].

Матеріали та методи

Згідно критеріїв включення і виключення, до дослідження увійшли 102 хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, які методом випадкової вибірки були розподілені в 4 статистично гомогенні групи, однотипні за статтю ($\chi^2=0,9$, $p=0,34$), віком ($t=2,3$, $p=0,14$), тривалістю ІМ ($t=0,9$, $p=0,88$), клінічними проявами захворювання ($\chi^2=2,3$, $p=0,14$), стадією хронічної серцевої недостатності ($\chi^2=1,50$, $p=0,32$). Критерії включення: ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, мультисудинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій; ангіографічно значимий стеноз коронарних судин більше 50-70%, мінімум в 2 проєкціях; функціонально значимий стеноз вінцевих артерій за даними фракційного резерву кровотоку (ФРК) ($<0,80$). Критерії виключення / не включення: ІМ без стійкого підйому сегменту ST (за SYNTAX Score > 32 балів); хворі на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST, яким раніше виконано аорто-коронарне шунтування; ІМ з елевацією сегменту ST без явного стенозу; функціонально не значущий стеноз коронарних артерій за даними ФРК ($>0,84$); гостра серцева недостатність; кардіогенний шок класів 3-4 по 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 добу проведено ФРК і доведена наявність у них

гемодинамічно значущих стенозів інфарктнезалежних артерій. Після виконання оптичної когерентної томографії (ОКТ) оцінена 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 (-ій). До 3-ї групи увійшли 25(24,5%) хворих, яким проведено одномоментне стентування інфарктзалежних і інфарктнезалежних судин після коронарографії. До 4-ї групи включено 26(25,5%) пацієнтів, яким виконано лише стентування інфарктзалежної судини, які були виписані з відділення без подальшого дослідження стану кровообігу в інфарктнезалежних артеріях і інтервенційних втручань на них. Всі хворі отримували стандартну двокомпонентну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота 75-150 мг/добу і клопидогрел 75 мг/добу) і отримували 20 мг аторвастатину і 10 мг езетимібу.

Отримані у хворих результати порівнювали із аналогічними у 30 практично здорових людей аналогічного віку і статі. За допомогою рутинних методик визначали кількість тромбоцитів в периферичній крові (Тр) і концентрацію фібриногену (Ф). 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 першу добу ІМ, через 3-4 тижня і через рік. Статистична обробка даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета ліцензійної програми для статистичного аналізу «Statistica 6.0». Перевірку на нормальність розподілу проводили за допомогою методу Шапіро-Вілка. Вибірка мала нормальний розподіл. Для зіставлення кількісних параметрів між незалежними вибірками використовували непарний критерій Стьюдента (t). Для співставлення результатів на різних етапах лікування однієї групи використовували парний критерій Стьюдента з урахуванням його параметрів, прийнятих в медико-біологічних дослідженнях. Для співставлення якісних показників використовували критерій χ^2 . Відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Визначення в'язкості крові у хворих на ІМ порівняно із здоровими людьми продемонструвало двократний приріст величини цього показника. При спостереженні в динаміці виявилось, що в 1-ій групі на 2-му етапі дослідження (тобто через 3-4 тижні) величина показника в'язкості зріс вдвічі, та надалі (через рік) він статистично достовірно зменшився, але так і не досяг аналогічної величини в групі контролю. В групі 3 зміни показника в'язкості крові були аналогічними. В групі 2 приріст величини в'язкості крові між 1-ю добою і 3-4 тижнем з моменту розвитку ІМ виявився меншим, ніж в групах 3 і 4, але

спрямованість змін була однотипною. В групі 1 приріст в'язкості на 3-4 тижні був статистично достовірним, але меншим за групи 2, 3 і 4. Через рік величина в'язкості крові була найменшою серед всіх груп хворих і вона максимально наблизилася до групи здорових. У дослідженій категорії визначена вихідна гіперфібриногенемія, що значуще відрізнялася від здорових. На тлі лікування в групі 4 визначалося спочатку не достовірне зростання, а надалі й достовірне зниження по відношенню до 2-го етапу дослідження (через 3-4 тижні). Аналогічний тренд мав місце в групі 3. В групі 2 через рік величина показника наблизилася до здорових. В групі 1 спочатку спостерігали тенденцію до збільшення, а надалі, статистично достовірний регрес до рівня, що дорівнював здоровим (Таблиця 1). Вихідна кількість тромбоцитів у хворих була статистично достовірно вищою за нормативні показники, що можливо доцільно розглядати з позиції компенсаторної реакції на інфарктну біль. В подальшому в групі 4 рівень тромбоцитів зріс і лише через рік знизився до норми. Аналогічний тренд спостерігався в групах 2 і 3, хоча в групах 1 і 2 тромбоцитоз був нижчим за групи 3 і 4. У всіх групах хворих через рік було досягнуто нормальні значення чисельності тромбоцитів. Вихідні значення САДТр у хворих виявилися статистично достовірно вищими за здорових та на тлі лікування. В групі 4 відбувалося спочатку достовірне зростання, а надалі зниження, яке так і не досягло відповідного значення в контрольній групі. В групі 3 спостерігалася аналогічна тенденція. В групі 2 зміни були аналогічними. Збільшення САДТр між 1-им і 2-им етапами було статистично меншим за аналогічні показники в групах 3 і 4, але на етапі 3 величина досліджуваного показника так і не знизилася до рівня здорових, хоча і набула статистично достовірних відмінностей із групами 3 і 4. В групі 1, на відміну від інших груп хворих спостерігалось вірогідне зниження САДТр як між етапом 1 і 2, так і етапами 2 і 3. В цій групі величина САДТр виявилася найменшою через рік серед всіх груп хворих. Між тим, досліджувана величина так і не знизилася до відповідного значення в контролі. Величина ЧАТр у хворих виявилася меншою за здорових, тобто активація тромбоцитів відбувалася за менший проміжок часу, ніж у здорових. В групах і-4 ЧАТр спочатку зменшився між 1-ю добою і 3-4 тижнями, а надалі навпаки збільшився. Якщо в групах 2, і 4 між етапами 1 і 2 було отримано статистично достовірні відмінності, то в групі 1 – ні. Навпаки, між етапами 2 і 3 во всіх групах хворих встановлена достовірна відмінність. Найвищий приріст відзначено в групах 1 і 2, а в групах 3 і 4 – навпаки, вірогідне зниження. Зміни САГТр в динаміці спостереження нагадують зміни САДТр. Спочатку показник статистично достовірно зростав, а надалі знижувався. Така закономірність прослідковується в групах 3 і 4. В групі 1 і 2 зростання мало характер тенденції. При цьому в жодній з груп хворих на фінальному етапі дослідження було встановлено статистично достовірні відмінності від групи контролю, тобто в жодній з груп хворих, величина САДТр не досягла значення, відповідного до норми.

Таблиця 1. Сироваткова концентрація маркерів ендотеліальної функції судин у хворих на ІМ із стійкою левацією сегменту ST в динаміці спостереження і у здорових (M±m)

Етапи	Групи хворих				Здорові (n=30)
	1-а (n=25)	2-а (n=26)	3-я (n=25)	4-а (n=26)	
В'язкість крові (M±m, ум. од. в'язкості)					
1-а 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 ¹⁸	32,0±0,09 ⁸	44,0±0,15 ⁵⁸	44,2,0±0,10 ⁴¹⁶	
1 рік	14,3±0,10 ¹⁹¹⁰	17,0±0,17 ⁹¹⁰	19,0±0,12 ⁵⁹¹⁰	18,7±0,18 ¹⁴⁶⁹¹⁰	
Фібриноген (M±m, г/л)					
1-а 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 ¹⁹¹⁰	5,8±0,01 ¹⁹¹⁰	6,0±0,05 ¹³¹⁰	6,0±0,05 ¹⁴¹⁰	
Тр (10 ⁹ /л)					
1-а 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 ¹⁸	356,1±1,24 ¹⁸	360,4±1,17 ¹³⁵⁸	363,2±1,24 ¹⁴⁶⁷	
1 рік	327,8±1,16 ¹⁹¹⁰	327,2±1,19 ¹⁹¹⁰	329,0±1,09 ¹³⁹¹⁰	328,0±1,38 ¹⁹¹⁰	
САДТр, (%)					
1-а 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 ¹⁸	40,0±0,18 ¹	43,6±0,22 ¹³⁵⁸	43,8±0,39 ¹⁴⁶	
1 рік	23,1±0,13 ¹⁹¹⁰	26,3±0,20 ¹²⁹¹⁰	30,1±0,34 ¹³⁵⁹¹⁰	30,4±0,18 ¹⁴⁶⁹¹⁰	
ЧАТр, (мин)					
1-а 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 ¹⁸	2,5±0,02 ¹³⁸	2,2±0,03 ¹⁴	
1 рік	5,9±0,01 ¹⁹¹⁰	4,9±0,04 ¹²⁹¹⁰	4,5±0,04 ¹³⁹¹⁰	4,3±0,05 ¹⁴⁶⁹¹⁰	
САГТр, (%)					
1-а 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 ¹⁸	62,1±0,31 ¹³⁵⁸	62,0±0,19 ¹⁴⁶	
1 рік	46,0±0,24 ¹⁹¹⁰	49,6±0,19 ¹²⁹¹⁰	50,2±0,11 ¹³⁹¹⁰	51,3±0,24 ¹⁴⁶⁹¹⁰	

Примітка: ¹ – відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових статистично достовірні; ² – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 2-ї груп статистично достовірні; ³ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 3-ї груп статистично достовірні; ⁴ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 1-ї і 4-ї груп статистично достовірні; ⁵ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 2-ї і 3-ї груп статистично достовірні; ⁶ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 2-ї і 4-ї груп статистично достовірні; ⁷ – відмінності між аналогічними показниками у хворих 3-ї і 4-ї груп статистично достовірні; ⁸ – відмінності між аналогічними показниками у хворих на 1-ій добі та через 3-4 тижня; ⁹ – відмінності між аналогічними показниками у хворих на 1-ій добі і через рік статистично достовірні; ¹⁰ – відмінності між аналогічними показниками у хворих через 3-4 тижня і через рік статистично достовірні.

Вважають, що збільшення в'язкості крові у хворих на ІМ обумовлено комплексом різноманітних змін: підвищенням агрегації еритроцитів і тромбоцитів, вмістом фібриногену крові, чисельності грубодисперсних білкових з'єднань, рівнями тригліцеридів, холестерину, жирних кислот та зміною мембранного потенціалу еритроцитів [5]. Останні роки до цього переліку додали декілька факторів, що визначаються порушеним станом гідро-іонної рівноваги, що формується як на тлі гіперперфузійних розладів, так і порушень системної гемодинаміки і зниження плазмової частини, ніж глобулярної із гемоконцентрацією, що в сукупності приводить до підсилення/формування гіперв'язкого синдрому, що у свою чергу погіршує систолічні властивості лівого шлуночка [4]. До того ж, приблизно у 50% випадків ІМ виникає без явної діс-/гіперліпідемії, а у приблизно 20% – при відсутності будь-яких класичних факторів ризику ІХС. Класичним механізмом в цих випадках вважають спазм вінцевих судин. Ймовірною

причиною, за якою патогенез хронічних судинних захворювань, в т.ч. 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 відбувається ушкодження стінки судини, циркулюючі тромбоцити першими з усіх клітинних елементів зв'язуються з субендотеліальним матриксом, формуючи тромб. Накопичення тромбоцитів в 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 тромбу, а й ініціювати і / або прискорювати запальні процеси в 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 ІХС великої кількості таких агрегатів може бути як важливим компонентом системного запалення, так і одним із шляхів індукції запальних процесів в стінці судини (інтимі або стабільній атеромі), які можуть призводити до прискорення розвитку атеросклеротичного ушкодження і атеротромбозу [11]. Первинна взаємодія тромбоцитів з пошкодженою стінкою судини є пусковим механізмом, який ініціює накопичення тромбоцитів в місці пошкодження. Подальше формування оклюзуючого тромбу у великій мірі залежить як від адгезивних властивостей тромбоцитів, так і від здатності тромбоцитів швидко реагувати на активуючі стимули [11].

Висновки

1. У хворих на ІМ із стійкою елевацією сегменту ST встановлено гіперв'язкий і гіперкоагуляційний синдроми, які проявлялися в перші тижні компенсаторним зростанням кількості тромбоцитів, в'язкості крові, рівня фібриногену, та зростанням агрегаційних властивостей тромбоцитів.
2. 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 в групі 1, сприяло меншій амплітуді коливань всіх лабораторних показників порівняно з іншими тактичними і лікувальними підходами, а, відтоді, завдяки системному етапному поліпшенню артеріального кровопостачання, оптимізувати стан в'язкості і процесів адгезії/агрегації тромбоцитів.
3. Традиційні тактичні та лікувально-діагностичні принципи ведення такої категорії хворих не дозволяють принципово поліпшити стан в'язкісних і коагуляційно-агрегаційних параметрів навіть при використанні подвійної антиагрегантної терапії.

Viscose and thrombocytic-aggregation disorders on patients with myocardial infarction with stable elementation of ST segment

Dmitriy U. Uzun, Vasyly V. Lazoryshynets,
Katerina S. Uzun

Abstract. Clinical studies indicate a significant role in the pathogenesis of acute myocardial infarction, the functional state of platelet aggregation and blood viscosity, which determine the nature of blood flow in the vessels at the level of macro- and microcirculation. The aim of the study was to analyze changes in viscosity and platelet-aggregation disorders under the influence of different tactical, diagnostic and interventional approaches in patients with myocardial infarction and stable elevation of the ST segment in the presence of multivascular coronary artery disease. The study used 4 tactical and treatment-diagnostic approaches during the

year of observation. Patients with myocardial infarction with persistent ST-segment elevation were found to have hyperviscosity and hypercoagulability syndromes, manifested in the first weeks by a compensatory increase in platelet count, blood viscosity, fibrinogen levels, and an increase in platelet aggregation. Carrying out additional in-depth examination of coronary circulation (coherent tomography and intravascular sonography) as the main methods of detailed assessment of atheromatous process and further application of delayed stenting of infarct-independent arteries in group 1, contributed to lower amplitude of fluctuations, due to the systemic step-by-step improvement of arterial blood supply, to optimize the state of viscosity and processes of adhesion / aggregation of platelets. Traditional tactical and medical-diagnostic principles of this category of patients do not allow to fundamentally improve the state of viscosity and coagulation-aggregation parameters, even with the use of dual antiplatelet therapy.

Keywords: treatment-diagnostic approaches, blood circulation, hyperviscosity and hypercoagulability syndromes, atheromatous process, platelets.

References

1. Gabbasov Z.A. Platelet phenotype and myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2014. 2. 48-59.
2. Nikiforov V.S. Blood viscosity as a target of therapeutic effects in cardiovascular pathology. *Farmateka*. 2015. 13. 59-62.
3. Koryakina L.B., Pivovarov Yu.I., Kurilskaya T.E. Dysfunction of the vascular endothelium in arterial hypertension and coronary heart disease (literature review). *Bulletin of the All-Russian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013. 2(90). 165-170.
4. Cowan A.Q., Cho D.J., Rosenson R.S. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2012. 26. 339-348.
5. Lysenko G.I. The role of clopidogrel in the prevention of cardiovascular catastrophes. *Mistake of Likuvannya*. 2011. 3(79). 58-63.
6. Bonin M., Mewton N., Roubille F., Boussaha I., Derumeaux G. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2018. 7(4). e006833.
7. Harrington D.H., Stueben F., Lenahan C.M. ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: Medical and surgical interventions. 2019. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 31(1). 49-64.
8. Baek J.Y., Kang T.S., Rha S.-W., Park S.H., Jeong M.H. 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. *Coronary Artery Disease*. 2018. 29(5). 416-422.
9. Labelle M., Begum S., Hynes R.O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-

- mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*. 2011. 20(5). 576-590.
10. Yang S.-H., Du Y., Zhang Y., Sun J., Li J.-J. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study. *British Medical Journal*. 2017. 7(6). 123-125.
11. Lievens D., von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011. 106(5). 827-838.
12. Pandey A.K., Duong T., Swiatkiewicz I., Daniels L.B. A comparison of biomarker rise in type 1 and type 2 myocardial infarction. *American Journal of Medicine*. 2020. 133(10). 1203-1208.
13. András J., Gergely E., Péter P.F., Péter O., Péter A. Prognostic significance of the total ischemic time in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Orvosi Hetilap*. 2018. 159(27). 1113-1120.
14. Caimi G., Hopps E., Montana M., Canino B., Lo Presti R. Analysis of the blood viscosity behavior in the Sicilian study on juvenile myocardial infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018. 24(8). 1276-1281.
15. Clemetson K.J. Platelet receptors. In: A.D. Michelson (Ed.), *Platelets*. 2013. (pp. 169-194). San Diego: Elsevier Academic Press.