

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
А.И. ЕВДОКИМОВА»

*На правах рукописи*

**Духин Олег Арменович**

Влияние тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза на состояние  
инфаркт-связанной артерии и отдаленное течение заболевания у пациентов с  
острым инфарктом миокарда

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель: д.м.н., профессор  
Васильева Елена Юрьевна**

Москва - 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	16
1.1. Эпидемиология острого инфаркта миокарда. Место в мировой и российской структуре летальности.....	16
1.2 Роль тромбоцитов в патогенезе острого инфаркта миокарда.....	17
1.2.1 Физиология тромбоцитов.....	17
1.2.2 Роль тромбоцитов в атеротромбозе.....	21
1.2.3 Формирование моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов.....	22
1.3 Роль тромбина в патогенезе острого инфаркта миокарда.....	23
1.3.1 Нормальная физиология тромбина.....	23
1.3.2 Роль тромбина в патогенезе атеросклероза.....	24
1.4 Формирование интракоронарного тромбоза в ходе инфаркта миокарда.....	27
1.5 Спонтанная реперфузия инфаркт-связанной артерии: эпидемиология, возможные механизмы, прогностическое значение, потенциальные терапевтические мишени.....	29
1.6 Современные методы оценки плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда.....	34
1.6.1 Вискоэластичные гемостатические пробы.....	34
1.6.2 Тест генерации тромбина.....	35
1.6.3 Агрегометрия.....	36
1.6.4 Фрагменты протромбина 1+2.....	47
1.6.5 Комплекс тромбин-антитромбин.....	47
1.6.6 Тромбодинамика.....	48
1.7 Заключение.....	48

Глава 2. Материалы и методы.....	50
2.1 Дизайн исследования .....	50
2.2 Включение в исследование пациентов с ОИМ .....	52
2.3 Включение в исследование пациентов в отдаленном периоде ОИМ.....	53
2.4 Методика забора крови и проведения лабораторных исследований.....	54
2.4.1 Стандартные лабораторные анализы .....	54
2.4.2 Ротационная тромбоэластометрия .....	56
2.4.3 Импедансная агрегометрия .....	58
2.4.4 Тромбодинамика .....	59
2.5 Методика проведения коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства .....	62
2.6 Методика проведения теста эндотелий-зависимой вазодилатации.....	64
2.7 Методика проведения иммуноферментного анализа .....	65
2.8 Методика проведения эхокардиографии .....	66
2.9 Общая характеристика пациентов.....	67
2.9.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОИМ.....	67
2.9.2 Общая характеристика пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда .....	70
2.10 Статистическая обработка данных.....	72
Глава 3. Результаты исследования .....	74
3.1 Клинические и процедурные особенности пациентов с ОИМ.....	74
3.2 Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с ОИМ .....	76
3.2.1 Тромбодинамика .....	76
3.2.2 Ротационная тромбоэластометрия .....	78

3.23. Импедансная агрегометрия .....	82
3.3 Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с ОИМ.....	84
3.4 Оценка маркеров функциональной активности эндогенного фибринолиза у пациентов с ОИМ .....	85
3.5 Взаимосвязь отдельных параметров тромбообразования с кровотоком в ИСА .....	86
3.6 Внутригоспитальные осложнения ОИМ .....	88
3.7 Внегоспитальные осложнения ОИМ.....	89
3.8 Характеристика пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда .....	92
3.8.1 Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда.....	92
3.9 Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде ОИМ.....	93
3.9.1 Тромбодинамика .....	93
3.9.2 Ротационная тромбоэластометрия .....	96
3.9.3 Импедансная агрегометрия .....	97
3.10 Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда.....	98
3.11 Оценка маркеров функциональной активности эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда.....	99
Глава 4. Обсуждение .....	100
4.1 Клинико-anamнестические характеристики и данные лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда в зависимости от исходного коронарного кровотока .....	100
4.2 Тромбообразование и эндогенный фибринолиз у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда .....	102

4.3 Функциональная активность эндотелия у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда.....	104
4.4. Предикторы состояния коронарного кровотока по инфаркт-связанной артерии .....	105
4.5 Внутригоспитальные и внегоспитальные осложнения у пациентов с инфарктом миокарда.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	108
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	112
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Несмотря на значительные успехи последних нескольких десятилетий в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССС), ишемическая болезнь сердца (ИБС) традиционно остается одной из главных причин смертности во всем мире [11]. Подобная ситуация диктует необходимость как в расширении фундаментальных представлений о патогенезе атеросклероза, так и в разработке более эффективных способов оптимизации профилактики и лечения данного заболевания.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является критическим проявлением ИБС. Наиболее часто встречаемым вариантом ОИМ является инфаркт миокарда первого типа, в основе которого лежит атеротромбоз [163]. При данном типе инфаркта происходит разрыв фиброзной капсулы нестабильной атеросклеротической бляшки, что ведет к обнажению тромбогенного содержимого ядра, богатого клеточным детритом и тканевым фактором (ТФ), и последующему тромбозу коронарной артерии [19, 42, 172]. В дальнейшем выраженность интракоронарного тромбоза, по всей видимости, зависит от взаимодействия между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови. Однако точные механизмы, определяющие состояние инфаркт-связанной артерии (ИСА) у конкретного пациента, остаются неясными.

Так, известно, что в 15–25% ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в острой стадии отмечается резолуция сегмента ST на повторной электрокардиограмме (ЭКГ), а при проведении коронарографии (КАГ) регистрируется кровоток ТИМІ 2-3 по ИСА [60]. Данный феномен ассоциирован с меньшей частотой внутригоспитальных осложнений, а также более благоприятным долгосрочным течением заболевания [22, 156]. В то же время, у 20-30% пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST (ОИМбпST) можно встретить

окклюзию ИСА, что, в свою очередь, ведет к большому количеству различных осложнений ОИМ, а также к более худшей 12-месячной выживаемости данной когорты пациентов [81, 108].

Не меньший интерес представляет также функционирование системы гемостаза в отдаленном периоде заболевания. Является ли развитие спонтанной реперфузии (СР) ИСА в острейшем периоде заболевания некой реакцией острой фазы или же определенные детерминанты, лежащие в ее формировании, могут сохраняться и влиять на прогноз пациента даже спустя несколько лет после индексного события?

Таким образом, учитывая влияние кровотока в ИСА на острое и отдаленное течение инфаркта миокарда и прогноз пациента, крайне актуальным представляется подробное изучение механизмов развития интракоронарного тромбоза путем оценки различных звеньев гемостаза (реактивности тромбоцитов, плазменного гемостаза и эндогенного фибринолиза (ЭФ), а также изучение их взаимосвязи с функцией эндотелия) для оптимальной коррекции терапии и профилактики осложнений у данной группы пациентов.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных изучению влияния отдельных звеньев гемостаза на течение ОИМ.

Традиционно ведущая роль в формировании СР ИСА отводится повышенной активности ЭФ у данной группы пациентов. По результатам дополнительного анализа исследования PLATO была выявлена взаимосвязь между плотностью фибриновых волокон и их устойчивости к лизису с различными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [159]. В исследовании RISK PPCI также были получены схожие результаты: снижение активности фибринолиза по результатам глобального теста тромбоза и тромбоэластографии являлось предиктором сердечно-сосудистой смертности и повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней после индексного события [58]. В исследовании Kalinskaya A. с соавт. (2018) была также продемонстрирована активация ЭФ у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА [87]. По всей

видимости, функционирование ЭФ и состояние ИСА в острой фазе ОИМ может быть детерминировано генетически: по данным С. Cagliyan с соавт. (2013) формирование СР ИСА взаимосвязано с генотипом 5G/5G ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [32], в то время как В. Ozkan с соавт. (2012) отмечают большую встречаемость 4G/5G ИАП-1 среди пациентов с окклюзией ИСА [126].

Помимо этого, развитие данного феномена может быть обеспечено за счет менее интенсивного тромбообразования, в первую очередь, вследствие меньшей реактивности тромбоцитов. N. Breet с соавт. (2011) с помощью оптической агрегометрии продемонстрировали меньшие показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном у пациентов с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА, а повышенные показатели COL/ADP-closure time (времени формирования тромба в тесте PFA-100) являлись предикторами окклюзии ИСА [30]. В небольшом исследовании В. Skoric с соавторами (2010) у пациентов с ОИМпСТ и кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА также регистрировались меньшие значения агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой [151]. Тем не менее, ассоциация формирования сохранного кровотока по ИСА с интенсивностью агрегацией тромбоцитов (в том числе агрегацией, индуцированной коллагеном и тромбином) в настоящее время мало изучена.

Эндотелий является функционально активным эндокринным органом, отвечающим за поддержание тонуса сосудистой стенки, констрикцию и дилатацию сосудов, синтез факторов гемостаза. Согласно результатам исследования А. Hyseni с соавт. (2013), хроническая дисфункция эндотелия (повышение уровня фактора фон Виллебранда (фФВ), RANTES, тромбоспондина-1, остеопротегерина) ассоциирована с большим риском летальности в течение нескольких лет у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [82]. В исследовании FISIOAIM наличие значимой эндотелиальной дисфункции (посредством определения процентного спазма коронарной артерии в ответ на введение ацетилхолина, индекса микрососудистой резистентности, фракционного резерва кровотока) было продемонстрировано у 93% пациентов с ОИМпСТ [48]. Основным способом быстрой определения состояния функции эндотелия



является тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Ранее И.Л. Уразовская с соавт. (2009) продемонстрировала сохранность эндотелиальной функции у пациентов с кровотоком TIMI 2-3 по ИСА по сравнению с пациентами [8], а Е.Ю. Васильевой с соавт. (2009), в свою очередь, была показана взаимосвязь между окклюзией ИСА и более низкими значениями теста ЭЗВД [170].

Каким образом можно быстро оценить состояние системы гемостаза у пациента с ОИМ? Стандартные лабораторные методы оценки системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение) не обладают достаточной чувствительностью к диагностике гиперкоагуляционных состояний [18]. Кроме того, выполнение данных тестов занимает определенное время и не может быть рутинно использовано у пациентов с ОИМпСТ, требующих ургентной реваскуляризации. Исходя из этого, более перспективным представляется использование различных прикроватных методик исследования гемостаза (агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия и тд), позволяющих провести быструю оценку гемостаза [88].

Таким образом, с целью оценки влияния системы гемостаза на формирование сохранного кровотока по ИСА и дальнейшее течение заболевания в остром и отдаленном периоде, необходимо проведение полной оценки состояния свертывающей и фибринолитической системы крови, реактивности тромбоцитов и функции эндотелия.

### **Цель исследования**

Прогнозирование состояния кровотока в инфаркт-связанной артерии и отдаленного течения заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе оценки функционального состояния тромбоцитов, плазменного гемостаза и эндотелия.

### **Задачи исследования**

1. Оценить процессы тромбообразования и агрегации тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от кровотока в инфаркт-связанной артерии.

2. Оценить функциональное состояние эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от кровотока по инфаркт-связанной артерии.

3. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии.

4. Оценить процессы тромбообразования и активации тромбоцитов в отдаленном периоде инфаркта миокарда в зависимости от исходного кровотока по инфаркт-связанной артерии.

5. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на частоту развития внутригоспитальных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда

6. Оценить влияние активации тромбоцитов, тромбообразования и функционального состояния эндотелия на отдаленное течение заболевания у пациентов с острым инфарктом миокарда

### **Научная новизна**

Впервые показано, что пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком TIMI 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивным тромбообразованием (время свертывания крови, секунды 602,0 [431,0; 745,0] vs 728,0 [556,5; 821,5],  $p=0,04$ ; размер тромба на 20 минуте эксперимента, мм 54,0 [51,0; 59,0] vs 51,0 [44,7; 55,0],  $p=0,029$ ; максимальная плотность тромба, мм 58,0 [55,0; 64,0] vs 55,0 [49,7; 58,0],  $p=0,034$ ) по сравнению с пациентами с кровотоком TIMI 2-3.

Впервые показано, что совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (время начала свертывания крови и агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой) позволяет с высокой долей точности (чувствительность 76%, специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Впервые продемонстрировано, что более низкая реактивность тромбоцитов и активность плазменного гемостаза у пациентов с кровотоком TIMI 2-3 во время

индексного события может обуславливать более высокую частоту геморрагических осложнений в отдаленном периоде заболевания (8,5% vs 30,4%,  $p=0,045$ ).

Показано, что более интенсивное тромбообразование среди пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3 сохраняется даже спустя несколько лет после индексного события (скорость роста сгустка, мкм/мин 31,6 [29,6; 35,4] vs 29,3 [27,1; 32,6],  $p=0,042$ ).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В данной работе показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии отмечаются более интенсивные процессы свертывания крови, агрегации тромбоцитов, а также меньшая активность эндогенного фибринолиза и функциональная активность эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии. Вышеуказанные особенности функционирования системы гемостаза обуславливают большую частоту развития внутригоспитальных осложнений острого инфаркта миокарда у данной подгруппы пациентов. Интересно, что более интенсивное тромбообразование и меньшая функциональная активность эндотелия у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии сохраняются и в отдаленном периоде заболевания.

Использование двух параметров ротационной тромбоэластометрии и импедансной агрегометрии позволяет с высокой долей вероятности оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии, что может влиять на тактику ведения данных пациентов. Полученные данные могут служить основой для проведения дальнейших рандомизированных исследований для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с ОИМ в зависимости от коронарного кровотока. Сниженные параметры агрегации тромбоцитов и более высокая частота развития геморрагических осложнений в отдаленный период ИМ у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА поднимают вопрос о возможной деэскалации дезагрегантной терапии у данных пациентов.

## **Методология и методы исследования**

В ходе проведения данного исследования был проведен комплекс стандартных обследований пациентов, включающий в себя сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиография, общий и биохимический анализ крови, коагулограмма. Всем пациентам была проведена коронарография с последующей реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии. Помимо этого, всем пациентам была выполнена ротационная тромбоэластометрия, импедансная агрегометрия, тромбодинамика (в стандартном режиме, а также в режиме фибринолиза), определение эндотелиальной функции с помощью теста эндотелий-зависимой вазодилатации, иммуноферментный анализ.

Использование вышеуказанных методик позволило провести комплексную оценку гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда в остром и отдаленном периоде заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивными процессами тромбообразования, агрегации тромбоцитов, подавленным фибринолизом и меньшей функциональной активностью эндотелия, а также более высокой частотой внутригоспитальных осложнений заболевания по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

2. Пациенты с инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии во время индексного события в отдаленном периоде заболевания характеризуются более интенсивным тромбообразованием и меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

3. Совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой и время начала свертывания) позволяют с высокой долей вероятности (чувствительность 76%,

специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии независимо от наличия подъема сегмента ST электрокардиограммы.

4. Несмотря на более благоприятный прогноз, у пациентов с инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 2-3 в инфаркт-связанной артерии отмечается более высокая частота развития геморрагических осложнений в отдаленный период по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 0-1 в инфаркт-связанной артерии.

#### **Степень достоверности результатов**

Степень достоверности исследования основана на соответствии ее выполнения с поставленными целями и задачами. В основу результатов легли материалы, полученные в результате обследования достаточного количества пациентов, использование современных методик и статистического анализа. В исследование включено достаточное количество пациентов (143).

Результаты исследования не противоречат современным представлениям по изучаемой проблеме и данным других авторов.

#### **Апробация результатов**

Апробация диссертации состоялась на конференции кафедры кардиологии лечебного факультета МГМСУ им А.И. Евдокимова, протокол №7.

Материалы диссертации доложены на международных конгрессах Европейского общества кардиологов (ESC 2020, The Digital Experience), Европейского общества по неотложной кардиологии (Acute Cardiovascular Care Congress 2020, 2021), Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society Congress, 2020, 2021), XVI Национальном конгрессе терапевтов (2021). Тезисы докладов были представлены и опубликованы в сборниках тезисов «Atherosclerosis», «European Heart Journal», «European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care», «Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов».

#### **Публикации по материалам исследования**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 статья в международном издании,

индексируемом в базах данных Scopus и Web of Science. Тезисы докладов были в сборниках тезисов журналов «Atherosclerosis» (2 публикации), «European Heart Journal» (1 публикация), «European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care» (1 публикация), индексируемых в международных изданиях Scopus и Web of Science.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты исследования внедрены в лечебный процесс блока кардиореанимации кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс на кафедре кардиологии МГМСУ имени А.И. Евдокимова.

### **Личное участие соискателя в разработке проблемы**

Соискатель лично проводил скрининг и набор всех пациентов, включенных в исследование. Соискателем проводилось стандартное клиническое обследование пациентов, анализ данных электрокардиограммы, забор крови для проведения экспериментов, тест тромбодинамики, ротационная тромбоэластометрия, импедансная агрегометрия, тест эндотелий-зависимой вазодилатации, иммуноферментный анализ при участии сотрудников лаборатории атеротромбоза ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Проводилась визуальная оценка коронарографии и результатов первичного чрескожного коронарного вмешательства совместно с рентгенэндоваскулярными специалистами, независимыми экспертами. Соискатель самостоятельно проводил статистическую обработку и анализ полученных данных.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 140 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных изложению материалов и методов, результатов исследования, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 185

источников (7 отечественных и 178 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 28 таблицами, 15 рисунками.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Эпидемиология острого инфаркта миокарда. Место в мировой и российской структуре летальности

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) традиционно остаются одной из основных причин смертности во всем мире [142]. В Европе ежегодно регистрируется около 6 миллионов новых случаев ССЗ в год, а общие расходы, связанные с данной группой заболеваний, составляют ежегодно около 210 миллиардов евро [11, 176].

В структуре ССЗ наибольшая доля приходится на ИБС, которая, по различным оценкам, составляет 17-18% в общей структуре смертности от всех причин [163]. ОИМ, в свою очередь, является наиболее критическим проявлением ИБС. Согласно отчету Американской ассоциации сердца (ААС), в Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируется около 658 тысяч случаев ОИМ [166].

Эпидемиологические данные по Российской Федерации (РФ) являются довольно разрозненными. Однако следует отметить, что РФ не остается в стороне от общемировых тенденций: по данным Росстата ССЗ являются основной причиной летальности в нашей стране. Помимо социологического аспекта, данная проблема носит еще и экономический характер: согласно существующим оценкам, в 2016 году в РФ общий ущерб от всех ССЗ составил около 2,7 триллиона рублей, что эквивалентно 3,2% валового внутреннего продукта (ВВП). При этом ИБС занимает первое место в структуре заболеваемости [96].

Следует отметить, что в течение последних 50 лет медицина совершила огромный рывок в лечении ОИМ, смертность от которого еще в середине прошлого века составляла около 30-40% [114]. Однако несмотря на внедрение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в качестве золотого стандарта лечения ОИМ, а также введения в рутинную клиническую практику целого ряда препаратов, достоверно улучшающих прогноз и качество жизни



пациентов, в течение последних лет отмечается некоторая стагнация в дальнейших темпах снижения смертности от ОИМ. Данная ситуация диктует необходимость расширения представлений о патогенезе ОИМ и разработки новых подходов к его лечению.

## **1.2 Роль тромбоцитов в патогенезе острого инфаркта миокарда**

### **1.2.1 Физиология тромбоцитов**

Тромбоциты играют ключевую роль в гемостазе в относительно небольших сосудах, таких как коронарные артерии. Они являются форменными элементами крови, являющимися небольшими (0,5-3,0 мкм) безъядерными постклеточными структурами, которые образуются из цитоплазмы крупных костномозговых клеток-предшественников – мегакариоцитов. Мегакариоциты происходят из коммитированной стволовой клетки костного мозга и «отшнуровывают» тромбоциты. Каждая из этих клеток порождает около 500 тромбоцитов [7, 121].

Дальнейшее формирование тромбоцита начинается с агрегации микротрубочек, которые формируют цитоскелет клетки. Цитоскелет тромбоцитов отвечает за изменение формы клетки, секрецию и ретракцию сгустка. В его образовании принимают участие субмембранные филаменты актина, пучки микротрубочек, плотная тубулярная система и система открытых каналов, через которые клетки секретируют содержимое своих гранул. Связь нитей с филамином А и рецептором фактора фон Виллебранда Ib (ГП Ib) обеспечивает дисковидную форму тромбоцитов. Мембрана тромбоцитов соединяется с канальцевой системой [94].

В цитоплазме тромбоцитов имеется 4 типа гранул, содержащих различные субстанции, участвующих в регуляции процессов свертывания, воспаления, репарации и т. д. (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержимое гранул тромбоцитов

Гранулы	Содержимое
Плотные гранулы	АТФ, АДФ, серотонин, кальций, полифосфаты;
$\alpha$ -гранулы	Белки адгезии (фактор фон Виллебранда, Р-селектин, фибриноген, фибронектин, тромбоспондин), факторы и ингибиторы свертывания (факторы V, VIII, IX; ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ) и антитромбин (АТ), мембранные ГП и рецепторы (ГП Ib, $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3, CD40L и т. д.), компоненты (плазминоген, урокиназный активатор плазминогена (УАП)) и ингибиторы фибринолиза (ИАП-1, $\alpha$ 2-антиплазмин, $\alpha$ 2-макроглобулин) и т. д.
Лизосомы	Кислые гидролазы
Пероксисомы	Кислые гидролазы, липиды

Тромбоциты обладают довольно большим количеством рецепторов. Большая их часть принимает участие в адгезии и агрегации тромбоцитов, формировании тромба и его дальнейшей стабилизации, однако в последние годы накапливаются данные о большом количестве рецепторов, связанных с воспалением, антимикробной активностью, ростом и метастазированием опухолей, ангиогенезом. Основные рецепторы тромбоцитов и их функции приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные рецепторы тромбоцитов и их функции

Семейство рецепторов	Лиганды	Функции
1	2	3
Комплекс гликопротеин (ГП) Ib-IX-V	Фактор фон Виллебранда, тромбин, МАС-1	Адгезия циркулирующих тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда

## Продолжение таблицы 2

1	2	3
Комплекс гликопротеин (ГП) Ib-IX-V	кининоген (ВМК), фактор XI, фактор XII, $\beta$ 2-Гликопротеин I, тромбоспондин, коллаген, Р-селектин [109]	посредством взаимосвязи с доменом A1 фактора фон Виллебранда (vWF); участие в процессах агрегации тромбоцитов, их клиренса, внутриклеточной сигнализации.
Интегрин $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (ГП IIb/IIIa; CD 41/61)	Фибриноген, фибронектин, витронектин, тромбоспондин-1, фактор фон Виллебранда [21]	Связывание тромбоцитов с фибриногеном, регуляция агрегации тромбоцитов, адгезия, антимикробная активность [41, 64]
ГП VI и лектин-подобный рецептор 2 типа (CLEC-2)	Коллаген, фибрин, фибриноген, $\alpha$ 5-ламинин, фибронектин, витронектин, CD147, подопланин [73]	Адгезия, агрегация тромбоцитов, рекрутмент нейтрофилов в очаг воспаления
Тромбоцитарные ингибиторные рецепторы	Простациклин, растворимая гуанилатциклаза и тд	Ингибирование агрегации тромбоцитов [125]
Рецепторы, активируемые протеазами (PAR1, PAR2, PAR3, PAR4)	Тромбин (PAR 1,3,4), трипсин (PAR 2) [80]	Усиление агрегации тромбоцитов; внутриклеточная сигнализация; участие в воспалительном процессе; неоангиогенез
Интегрины (семейство $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3)	Фибронектин, фибриноген, витронектин, ламинин, коллаген, ICAM-VCAM	Клеточная адгезия, связывания с фибриногеном

## Продолжение таблицы 2

1	2	3
Семейство рецепторов P2 (P2Y1, P2Y12, P2X1)	АДФ, АТФ [34]	Агрегация тромбоцитов, стабилизация тромба, прогрессирование атеросклероза [78]
P-селектин (CD62)	Гликопротеиновый лиганд P-селектина-1	Взаимосвязь между тромбоцитами и различными группами лейкоцитов, формирование моноцитарно-тромбоцитарных и нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов [5]
Рецепторы простагландинов (рецепторы тромбоксана A2; простациклина; ПГЕ2)	Тромбоксан A2; простациклин; ПГЕ2	Агрегация тромбоцитов
Рецепторы, богатые лейцин-повторами ((ГП) Ib-IX-V; толл-лайк рецепторы;	Фактор фон Виллебранда, тромбин, MAC-1, высокомолекулярный кининоген (ВМК), фактор XI, фактор XII, $\beta$ 2-Гликопротеин I	Адгезия тромбоцитов; агрегация; иммунный ответ [75]
NOD2-рецепторы)	Тромбоспондин, коллаген, P-селектин; структурные компоненты бактерий, вирусов и грибов	Внутриклеточная сигнализация

### 1.2.2 Роль тромбоцитов в атеротромбозе

Тромбоциты играют важную роль в прогрессировании атеросклероза и формировании атеротромбоза [66].

Активное участие тромбоцитов в формировании атеросклеротической бляшки и индукции локального воспаления ведет к ее дестабилизации. Взаимодействие тромбоцитов с окисленными липидами бляшки способствует еще большей активации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию. Индукторы агрегации тромбоцитов делят на слабые (АДФ в низких концентрациях, адреналин, серотонин) и сильные (тромбин, коллаген, тромбоксан А<sub>2</sub>, АДФ в высоких концентрациях, фактор, активирующий тромбоциты). При связывании агониста (индуктора) с рецептором на мембране клетки происходит активация тромбоцитов. Это приводит к конформационным изменениям тромбоцита и рецептора P<sub>в</sub>/P<sub>а</sub>, что является предпосылкой для связывания с фибриногеном [133].

Адгезированные тромбоциты секретируют различные провоспалительные цитокины (например, CXCL2) и медиаторы хемотаксиса. Помимо морфологических изменений, активация тромбоцитов ведет и к высвобождению и синтезу специфических компонентов.

Показано, что реактивность тромбоцитов является предиктором различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Реактивность тромбоцитов зависит от многих факторов, таких как сахарный диабет, индекс массы тела, фракция выброса левого желудочка, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность и т. д. T. Geisler (2008) с соавторами была разработана шкала PREDICT (Residual Platelet Activation after Deployment of Intracoronary Stent), позволяющая выделить среди пациентов со стабильной ИБС подгруппу с наиболее высокой реактивностью тромбоцитов [67].

### 1.2.3 Формирование моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов

Активированные тромбоциты довольно быстро вступают в различные межклеточные взаимодействия с лейкоцитами. Ключевая роль в дальнейшем принадлежит формированию моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов (МТА).

Начальное взаимодействие инициируется взаимодействием Р-селектина (CD62P) тромбоцитов и лейкоцитарным лигандом-1 Р-селектина (PSGL-1) [179, 183]. Афинность к Р-селектину существенно варьирует среди различных субпопуляций лейкоцитов и является наибольшей среди моноцитов и нейтрофилам и наименьшей среди NK-клеток и В-клеток. Первоначальное образование комплекса Р-селектин-PSGL-1 является первым этапом лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий. Связываясь с PSGL-1, CD62P инициирует выброс моноцитами провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-8, а также секрецию тромбоцитами CCL5, CD40L [140]. Также это взаимодействие сопровождается оксидативным стрессом (ROS, MPO) и активацией комплемента (высвобождением C5a). Это ведет к дальнейшему прогрессированию воспалительного процесса.

Помимо провоспалительного эффекта, моноцитарно-тромбоцитарного взаимодействия, весьма существенным фактором является прокоагулянтный эффект. Посредством прямого межклеточного взаимодействия и высвобождения CXCL4 тромбоциты индуцируют экспрессию моноцитами TF [84]. Помимо этого, моноциты в комплексе с тромбоцитами экспонируют активированный X фактор (FXa) и фибриноген. Таким образом, моноцитарно-тромбоцитарное взаимодействие также усугубляет вероятность тромбообразования [141].

Аккумуляция тромбоцитов, лейкоцитов, активное привлечение клеток иммунной системы в очаг атеросклеротической бляшки ведет к ее дестабилизации.

## 1.3 Роль тромбина в патогенезе острого инфаркта миокарда

### 1.3.1 Нормальная физиология тромбина

Тромбин относится к классу сериновых протеаз. Будучи исходно синтезированным в печени, пре-про-протромбин подвергается ряду конформационных изменений, приводящих к образованию протромбина, секретируемого в кровь [46]. В процессе коагуляционного каскада протромбин переводится в тромбин комплексом, получившим название «протромбиназа». Он состоит из активированного фактора X (ФХа), активированного фактора V (ФVa), анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов и ионов кальция. В ходе реакции образуется активная форма тромбина, реализующая его функции. Первичный ход данной реакции является довольно медленным, однако образовавшийся тромбин по механизму положительной обратной связи посредством активации факторов V, VIII и XI ускоряет ее ~ в 300 000 раз.

Особое строение молекулы тромбина обуславливает его многофункциональность. Молекула тромбина состоит из N-концевого Gla-домена, двух крингл-доменов и *C-терминального сериноподобного домена*. Помимо основного активного сайта, молекула тромбина обладает несколькими дополнительными экзосайтами (гепарин-связывающий сайт, фибриноген-связывающий сайт и тд) [177].

Весомый вклад также вносится тромбином в стимулирование агрегации тромбоцитов. Данный процесс реализуется двумя путями: посредством прямой активации тромбоцитарных PAR-1,4 рецепторов, а также расщепления гликопротеина V [33, 43, 178].

Помимо непосредственно тромбообразования, тромбин принимает участие в стабилизации тромба посредством активации фактора XIII (фибрин-стабилизирующего фактора), а также ингибировании ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновым мотивом-1) [101].

Параллельно активируется противосвертывающая система, в которой тромбин активирует ось протеина С, расщепляющего факторы свертывания V и VIII [55, 104]. Кроме того, тромбин формирует комплекс тромбин-АТ-АТIII и активирует ингибитор фибринолиза, активируемого тромбином (ТАИП) [27].

Таким образом, в нормальных физиологических условиях тромбин реализует множество функций, являясь, по сути, «дирижером» системы гемостаза.

### 1.3.2 Роль тромбина в патогенезе атеросклероза

Помимо своих основных функций, связанных с тромбообразованием, тромбин является одним из главных медиаторов системы воспаления [128]. Системные эффекты тромбина, связанные с воспалением, реализуются через PAR-рецепторы [80, 130, 152]. Эти рецепторы экспрессируются многими клетками организма: тромбоцитами, клетками эндотелия, астроцитами, нейронами и т. д. В настоящее время известно 4 типа PAR-рецепторов (PAR 1–4) [118, 129, 130]. Их активация ведет к протеолизу внутриклеточного N-амино конца рецептора, что приводит к активации различных внутриклеточных путей передачи сигнала (MAP-киназы, фосфолипаза С, циклооксигеназа-2, и тд). Краткая характеристика этих рецепторов приведена в таблице 3.

Таблица 3 – Краткая характеристика PAR-рецепторов

Рецептор	Клетки, экспрессирующие данный рецептор	Функции
1	2	3
PAR-1	Тромбоциты Эндотелий Гладкомышечные клетки Лейкоциты	Агрегация тромбоцитов Воспаление Ангиогенез Ремоделирование тканей Онкогенез



## Продолжение таблицы 3

1	2	3
PAR-2	Эндотелий Гладкомышечные клетки Лейкоциты	Воспаление Ангиогенез Онкогенез
PAR-3	Тромбоциты Эндотелий	Агрегация тромбоцитов (?)
PAR-4	Тромбоциты Эндотелий Гладкомышечные клетки Лейкоциты	Агрегация тромбоцитов Воспаление

В настоящее время накоплено большое количество данных об активном вовлечении тромбина в патогенез атеросклероза. Тромбин участвует в образовании и прогрессировании атеросклеротической бляшки, ее дестабилизации, агрегации тромбоцитов и повышенному экспонированию PAR-рецепторов. Основные функции тромбина в атеротромбозе отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Роль тромбина в атеротромбозе

Атерогенная активность	Механизм	Ссылки
1	2	3
Рекрутмент лейкоцитов в очаг воспаления	Стимуляция секреции матриксного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$ )	[31, 56, 100].

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Рекрутмент лейкоцитов в очаг воспаления	Экспонирование молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1)	[31, 93, 158].
Рост атеросклеротической бляшки	Повышение афинности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к гликозаминогликанам гладкомышечных клеток (ГМК)	[12].
	Повышение пролиферации ГМК	[85, 119, 154].
Локальная прокоагулянтная активность	Стимуляция секреции ТФ и фактора фон Виллебранда	[122, 167].
Агрегация тромбоцитов	Активация PAR-1,4 рецепторов	[33].
	Расщепление гликопротеина VI	[43, 74, 178].
Неоангиогенез	Стимуляция экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтина-2	[174].

Таким образом, тромбин принимает активное участие в формировании системного воспалительного ответа и прогрессировании атеросклероза.

#### 1.4 Формирование интракоронарного тромбоза в ходе инфаркта миокарда

Разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки ведут к обнажению ее ядра и запуску тромбообразования [19, 42, 127].

Происходит экспонирование различных протромбогенных компонентов субэндотелиального матрикса, в первую очередь, ФФВ и коллагена. Это ведет к адгезии циркулирующих тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда посредством формирования комплекса (ГП) Ib-IX-V и взаимосвязи с доменом A1 ФФВ [155]. Также адгезия обеспечивается связью тромбоцитарного рецептора GPIIb/IIIa с коллагеном. Эти процессы вызывают выброс различных индукторов агрегации: АДФ, тромбоксана A<sub>2</sub>, а также тромбина, что активирует тромбоцитарные P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>12</sub> рецепторы, а также PAR рецепторы [99]. Активация тромбоцитов также сопровождается морфологическими изменениями: на смену дисковидной «неактивной» форме приходит шиповидная конформация [169]. Дальнейшее рекрутирование тромбоцитов в очаг повреждения стенки сосуда, а также конформационные изменения тромбоцитарного GPIIb/IIIa ведут к связыванию тромбоцитов с фибриногеном и стабилизации образуемого тромба [45]. Помимо этого, активированные тромбоциты выделяют везикулы, содержащие ТФ, а также экспрессируют Р-селектин, который, как уже было рассмотрено выше, обеспечивает формирование моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов и индукцию локальной воспалительной реакции.

Высвобождение ТФ из ядра атеросклеротической бляшки является мощным индуктором запуска коагуляционного каскада. Формирование комплекса Ха-Va ведет к расщеплению протромбина и образованию тромбина [31]. Тромбин, в свою очередь, способствует переходу фибриногена в нерастворимый фибрин, дополнительной агрегации тромбоцитов через PAR1 и PAR4 рецепторы. Формирование фибрина инициируется расщеплением фибриногена на фибринопептид А и фибринопептид В, которые через взаимодействие с фактором XIIIa (также активируемого тромбином) формируют плотный фибриновый тромб.

Параллельно процессу тромбообразования запускаются противосвертывающая и фибринолитическая системы крови.

Помимо различных прокоагулянтных факторов, эндотелий выделяет ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ), который напрямую ингибирует фактор Ха и комплекс ТФ-VIIa. Также в этом процессе участвует антитромбин III, являющийся прямым ингибитором тромбина, а также некоторых других факторов свертывания (IXa, Xa, XIa). Важную роль в ограничении локального тромбообразования играет система протеина С, ингибирующего факторы Va и VIIa [102].

В норме ЭФ протекает по внешнему и внутреннему пути. Внутренний путь может идти по Хагеман-зависимому сценарию, в котором принимают участие фактор XIIa (фактор Хагемана), высокомолекулярный кининоген и калликреин, а также Хагеман-независимому пути, протекающему с участием протеинов С и S. Физиологически более значимым является внешний путь фибринолиза под воздействием тканевого и урокиназного (t-PA, u-PA) активаторов плазминогена. Основной реакцией ЭФ является конверсия плазминогена в плазмин. Важной особенностью данного процесса является фибрин-специфичность, обусловленная наличием у плазминогена крингл-доменов, посредством которых плазминоген связывается с фибрином. Данный феномен позволяет плазмину в дальнейшем осуществлять расщепление фибрина непосредственно в тромбе. Процесс фибринолиза ингибируется ингибиторами активатора плазминогена-1,2 (PAI-1, PAI-2), ингибирующими t-PA и u-PA, а также  $\alpha$ 2- антиплазмином и  $\alpha$ 2-макроглобулином, влияющими непосредственно на плазмин. Помимо этого, в этом процессе принимает участие тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI), элиминирующий С-концевые домены фибрина, что также затрудняет его дальнейшую деградацию под действием плазмина [92].

## **1.5 Спонтанная реперфузия инфаркт-связанной артерии: эпидемиология, возможные механизмы, прогностическое значение, потенциальные терапевтические мишени**

Более чем 40 лет назад было опубликовано классическое исследование DeWood с соавт., в котором были проанализированы результаты ангиограмм 126 пациентов с ОИМпСТ. В 87% случаев на ангиограмме отмечалась полная окклюзия ИСА, в то время как у 13% пациентов отмечался сохраненный кровоток по коронарной артерии. Более того, при выполнении повторной коронарографии в дальнейшем (через 12-24 часов после возникновения ангинозного приступа), кровоток по ИСА был сохранен уже в 35% случаев [47].

Согласно современным данным, в 15–30% ОИМпСТ отмечается наличие сохранного кровотока (TIMI 2-3) по ИСА [61]. Более того, у 20-25% пациентов с ОИМбпСТ можно, в свою очередь, встретить окклюзию ИСА [161].

Широко используемыми критериями для определения сохранного кровотока по ИСА являются резолюция сегмента ST на ЭКГ более чем на 50% от исходного значения, купирование или уменьшение выраженности ангинозных болей. Можно ли считать резолюцию сегмента ST достоверным предиктором сохранного кровотока ИСА? Согласно мнению Bergmark с соавт. (2019), резолюция сегмента ST на ЭКГ вкупе с клиническими признаками (уменьшение симптомов ишемии) позволяет с высокой долей вероятности говорить о сохранном кровотоке по ИСА [20]. По данным ретроспективного анализа результатов исследования ASSENT-4, резолюция сегмента ST >70% от исходного уровня является более чувствительным предиктором различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней по сравнению с результатами коронарографии [17]. По всей видимости, это является следствием того, что КАГ позволяет судить лишь о состоянии кровотока в крупных эпикардальных артериях, в то время как ЭКГ отражает глобальное электрохимическое состояние миокарда.

С другой стороны, Coronel с соавт. утверждают, что у части пациентов существуют различные электрохимические детерминанты ишемической депрессии сегмента ST (связанные с массивным выбросом калия во внеклеточное пространство, ведущее к возникновению деполяризующего тока калия и нарушению работы межклеточных соединений между кардиомиоцитами, ведущие элевации сегмента TQ, отражающейся на обычной ЭКГ депрессией сегмента ST), не приводящие к реальному улучшению кровотока по ИСА [40]. По данным Verouden с соавт., даже 70% резольвция сегмента ST на электрокардиограмме обладает всего 44% отрицательной прогностической ценностью в отношении проходимости ИСА [171].

Учитывая гетерогенность имеющихся данных, логично предположить, что в клинической практике наиболее целесообразно использование комбинации двух способов выявления сохранного кровотока по ИСА: предварительной оценки резольвции сегмента ST на ЭКГ и дальнейшими результатами коронарографии.

Несмотря на наличие подобного диспута, не вызывает сомнений, что у большинства пациентов данный феномен ассоциирован с меньшим размером некроза и, как следствие, более благоприятным краткосрочным и отдаленным прогнозом, меньшей частотой развития осложнений ОИМ [22, 61, 86, 107].

Что лежит в основе формирования сохранного кровотока по ИСА? В более ранних исследованиях были отмечены определенные клинические характеристики пациентов, предрасполагающие к его формированию: более молодой возраст, отсутствие значимой коморбидности (например, сахарного диабета, ожирения) и курения в анамнезе, более низкая пиковая концентрация тропонина [113, 173, 180]. По всей видимости, липидный обмен также играет определенную роль в этом феномене: для пациентов с сохранным кровотоком по ИСА было описано более низкое содержание общего холестерина и липопротеина (а) по сравнению с пациентами с окклюзией ИСА [44, 95, 123]. Также у данной когорты пациентов продемонстрировано сниженное содержание гомоцистеина, который является распространенным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [108]. Помимо этого, авторы отмечают более высокую

концентрацию С-реактивного белка у пациентов с окклюзией ИСА. Существуют сведения о более повышенном уровне оксидативного стресса у пациентов с окклюзией ИСА [26].

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает белок апелин, являющийся эндогенным лигандом рецепторов, сопряженных с G-белком. Более ранними исследователями было продемонстрировано протективное влияние апелина в отношении прогрессирования атеросклероза [184]. В исследовании Ying с соавт. была выявлена повышенная концентрация апелина у пациентов с СР ИСА по сравнению с ее окклюзией, более того, авторы исследования предлагают использование концентрации апелина в сыворотке крови в качестве предиктора развития СР ИСА у пациентов с ОИМ [180].

Состояние иммунной системы также оказывает влияние на гемостаз. Börekçi с соавт. (2016) продемонстрировали, что уровень оксидативного стресса, а также соотношение нейтрофилов к лимфоцитам являются независимыми предикторами окклюзии ИСА у пациентов с ОИМ [25]. Схожие данные были получены также другими группами [10, 49, 143]. Интересными представляются результаты А. Abbate с соавт. (2004) о более высоком уровне перифокального воспаления миокарда (экспрессии Т лимфоцитов, антиген-презентирующих клеток) по данным аутопсии у пациентов с ОИМ и окклюзией ИСА по сравнению с пациентами с проходимой коронарной артерией и контрольной группой [9].

Наконец, влияние на кровоток может оказывать терапия на догоспитальном этапе, в частности, назначение различных антиагрегантов или антикоагулянтов, морфина и тд [57, 185].

Следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований в данной области и выявление различных предикторов сохранного кровотока по ИСА, конкретные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого феномена, остаются не до конца изученными.

Как уже было рассмотрено выше, развитие атеротромбоза сопровождается активацией эндогенного фибринолиза (ЭФ), ограничивающего развитие

интракоронарного тромбоза. Наиболее распространенной концепцией формирования сохранного кровотока по ИСА является повышенная активность эндогенного фибринолиза у данной когорты пациентов [157]. Данная гипотеза подтверждается крупными исследованиями: по результатам суб-анализа исследования PLATO была выявлена взаимосвязь между плотностью фибриновых волокон и их устойчивости к лизису с различными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. Согласно результатам авторов, увеличение времени лизиса сгустка и плотности фибриновых волокон было ассоциировано со смертью от всех причин, сердечно-сосудистой смертью, повторным инфарктом миокарда [159]. В исследовании RISK PPCI также были получены схожие результаты: снижение активности фибринолиза по результатам глобального теста тромбоза и тромбозэластографии являлось предиктором сердечно-сосудистой смертности и повторного инфаркта миокарда в течение 30 дней после индексного события [59]. В исследовании Kalinskaya A. с соавт. (2018) была также продемонстрирована активация ЭФ у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА [87]. С. Cagliyan с соавт. (2013) продемонстрировали, что формирование СР ИСА взаимосвязано с генотипом 5G/5G ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [32], а В. Ozkan с соавт. (2012), в свою очередь, отмечают большую встречаемость 4G/5G ИАП-1 среди пациентов с окклюзией ИСА [126].

Помимо активности ЭФ, наличие сохранного кровотока по ИСА может также быть обеспечено за счет меньшей интенсивности агрегации тромбоцитов или активности свертывающей системы крови. Следует отметить, что в литературе имеется сравнительно небольшое количество исследований, посвященных влиянию плазменного гемостаза и агрегации тромбоцитов на формирование этого феномена. Estevez-Loureiro с соавт. в 2009 году продемонстрировали достоверно меньший объем тромбоцита у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА (кровоток ТІМІ 2–3). Помимо этого, по данным авторов, средний объем тромбоцита более 8,95 фл являлся достоверным предиктором 30-дневной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда [55]. Вероятнее всего, данный феномен объясняется тем, что большие по размеру



тромбоциты обладают более выраженным протромбогенным потенциалом и более резистентны к действию блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Средний объем тромбоцита является распространенным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инфаркта миокарда и венозных тромбозов [29, 36]. По данным Z. Elbasan с соавт. (2012) меньшие значения среднего объема тромбоцита являются предиктором сохранного кровотока по ИСА после проведения ангиопластики (но не исходного кровотока) [54]. Также существуют данные и об ассоциации среднего объема тромбоцита с исходным кровотоком по ИСА у пациентов с ОИМпСТ [115].

В исследовании N. Breet с соавторами (2011) с помощью оптической агрегометрии (в классическом варианте и PFA-100) был проведен анализ активности агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, АДФ и коллагеном у пациентов с ОИМпСТ в зависимости от кровотока по ИСА. У пациентов с кровотоком TIMI 2–3 отмечались меньшие показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном. Более того, согласно результатам логистической регрессии, повышенные показатели COL/ADP-closure time (времени формирования тромба в тесте PFA-100) являлись предикторами окклюзии ИСА. Авторами не были получены достоверные различия в значениях спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой [30].

В то же время в небольшом исследовании B. Skoric с соавторами (2010) у пациентов с ОИМпСТ были продемонстрированы достоверно меньшие значения агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой у пациентов с кровотоком TIMI 2–3. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось методикой импедансной агрегометрии (Multiplate). Особенностью данного исследования является то, что согласно дизайну исследования, все пациенты принимали ацетилсалициловую кислоту в течение 7 дней, предшествующих инфаркту миокарда. Однако авторы никак не объясняют данный факт [151].

Существуют сведения и об отсутствии значимой разницы в кровотоке по ИСА у пациентов с ОИМ, которые получили нагрузочную дозировку

клопидогреля в качестве блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Авторы небольшого исследования импедансной агрегометрии (Multiplate) не получили разницы в активности агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ у данной когорты пациентов (n=49), в то же время авторы отмечали более низкие значения агрегации тромбоцитов у пациентов, получивших нагрузочные дозировки раньше по времени [116]. Вероятнее всего, данный результат объясняется тем, что все пациенты с ОИМпST в данном исследовании получали клопидогрель, действие которого реализуется опосредованно.

## **1.6 Современные методы оценки плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда**

В настоящее время имеется большое количество различных тестов, позволяющих оценивать состояние системы гемостаза. Наиболее распространенные в рутинной клинической практике тесты - определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и т. д. Данные тесты обладают довольно низкой чувствительностью к диагностике протромботических состояний, а также зависимость от используемых реагентов [18, 50]. Помимо этого, данные тесты учитывают только начальный этап каскада коагуляции.

### **1.6.1 Вискоэластичные гемостатические пробы**

К данным тестам относится ротационная тромбоэластометрия и ротационная тромбоэластография. Использование данных методик позволяет провести изучение как комплексного процесса гемостаза (в режиме NATEM), так и отдельных путей свертывания (в режимах EXTEM, INTEM, FIBTEM и тд). В литературе описана методика оценки эффективности двойной антитромбоцитарной терапии с помощью ротационной тромбоэластометрии

[136]. Более того, модификация теста EcaTEM позволяет оценивать влияние прямых ингибиторов тромбина на образование сгустка [97].

### **1.6.2 Тест генерации тромбина**

Тест генерации тромбина является интегральным показателем системы свертывания крови. Будучи разработанным еще в 1953 году, в течение последующих десятилетий данный тест претерпел большое количество технических изменений, значительно упростивших его применение. В настоящее время наиболее используемым тестом является калиброванная автоматическая тромбограмма (Calibrated Automatic Trombogram), позволяющая измерять различные параметры кинетики тромбина: время инициации свертывания крови (лаг-тайм), пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin), время достижения максимального количества тромбина (Time to peak), эндогенный тромбиновый потенциал (количество, тромбина, которое образовалось в плазме за определенный промежуток времени) [79].

Повышение пиковой концентрации тромбина по результатам данного теста было продемонстрировано у пациентов с ОКС как непосредственно во время события, так и спустя 3 и 6 месяцев [112, 150]. Данные наблюдения согласуются и с результатами дополнительного анализа исследования GLAMIS, в котором была продемонстрирована повышенная генерация тромбина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [153]. Более того, в исследовании Attanasio M. с соавт. повышенные значения эндогенного тромбинового потенциала являлись независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство [16]. Также повышенная генерация тромбина была описана и у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [165].

В то же время, согласно результатам исследования LURIC, более высокие значения эндогенного тромбинового потенциала плазмы были ассоциированы с более низким сердечно-сосудистым риском и показателями эндотелиальной

дисфункции (sICAM-1, sVCAM-1) у пациентов с ИБС [139]. Таким образом, окончательное места теста генерации тромбина в стратификации сердечно-сосудистых рисков предстоит определить.

### 1.6.3 Агрегометрия

Измерение активности агрегации тромбоцитов является удобным маркером реактивности тромбоцитов. Наиболее распространенными методиками являются оптическая и импедансная агрегометрия, основное различие между которыми состоит в методике эксперимента [74]. Оптическая агрегометрия основана на регистрации изменения светопропускания раствора при добавлении к нему различных индукторов агрегации тромбоцитов, в то время как при импедансной агрегометрии регистрируется изменение электрического сопротивления между электродами, на которые осуществляется налипание тромбоцитов под воздействием индукторов [62]. Считается, что импедансная агрегометрия более приближена к физиологическим условиям, поскольку в данном случае агрегация происходит не в жидкой суспензии, а на поверхности электродов, что имитирует тромбоз на поверхности сосудистой стенки *in vivo*.

В настоящее время для клинического использования доступно несколько вариантов данной методики: оценка P2Y<sub>12</sub>-индуцированной агрегации тромбоцитов (VerifyNow), импедансная агрегометрия (Multiplate), анализ стимулируемого вазодилататором фосфорилирования фосфобелков (vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation (VASP)), тромбоэластография в режиме platelet mapping.

Наиболее изученным в настоящее время является вопрос использования данных методик для оценки эффективности терапии блокаторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Пороговые значения высокой (ВОРТ) и низкой (НОРТ) остаточной реактивности тромбоцитов приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Пороговые значения высокой и низкой остаточной реактивности P2Y<sub>12</sub>-индуцированной агрегации тромбоцитов

Методика	Порог ВОРТ	Порог НОРТ
VerifyNow P2Y <sub>12</sub>	208 единиц реактивности тромбоцитов	85 единиц реактивности тромбоцитов
Multiplate	46 условных единиц агрегации	18 условных единиц агрегации
VASP	50% индекса реактивности тромбоцитов	16% индекса реактивности тромбоцитов
Тромбоэластография в режиме Platelet Mapping	47 мм ВОРТ	31 мм ВОРТ

Имеется несколько крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных использованию различных методов оценки функции тромбоцитов у пациентов, которым назначаются блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (Таблица 6).

Таблица 6 – Основные рандомизированные клинические исследования, посвященные мониторингу функции тромбоцитов при применении блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов

	GRAVITAS (2011) [131]	ARCTIC (2012) [37]	ANTARCTIC (2016) [35]	TROPICAL-ACS (2017) [144]
1	2	3	4	5
Исследуемая популяция	N=2214	N=2440	N=877	N=2610
Количество пациентов с ОКС	40%	27%	100% (35% - ОИМпST)	100% (55% - ОИМпST)
Методика	VerifyNow	VerifyNow	VerifyNow	Multiplate
Верхний лимит высокой реактивности тромбоцитов	≥230 PRU	≥235 PRU или менее чем 15% снижение агрегации тромбоцитов от исходной	≥208 PRU	AUC≥45 (для теста ADP)
Время проведения оценки функции тромбоцитов	12-24 часов после ЧКВ; через 30 дней; через 6 месяцев	На следующий день после ЧКВ; через 30 дней; через 6 месяцев	14 дней после рандомизации, через 14 дней (для исследуемой группы)	Через 14 дней после выписки

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
Стратегия терапии	Эскалация	Эскалация	Эскалация и деэскалация	Деэскалация
Дизайн исследования	Двойное слепое рандомизированное	Мультицентровое рандомизированное	Рандомизированное мультицентровое	Рандомизированное мультицентровое
Проверяемая гипотеза	Превосходство использования высокой дозы клопидогреля (150 мг/сут) у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов по сравнению со стандартной терапией	Превосходство использования антитромбоцитарной терапии под мониторингом функции тромбоцитов	Превосходства подбора антитромбоцитарной терапии по результатам мониторинга функции тромбоцитов	Non-inferioty стратегии деэскалации антитромбоцитарной терапии под контролем мониторинга функции тромбоцитов

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
Терапия в экспериментальной группе	Нагрузочная доза клопидогреля (600 мг), в дальнейшем – 150 мг/сут	Корректировка антитромбоцитарной под мониторингом функции тромбоцитов	Увеличение дозировки антиагрегантного препарата по результатам мониторинга функции тромбоцитов	7 дней терапии прасугрелем, 7 дней терапии клопидогрелем, в дальнейшем – мониторинг функции тромбоцитов с решением вопроса о дальнейшем применяемом препарате)
Терапия в контрольной группе	Клопидогрель 75 мг/сут	Стандартная антитромбоцитарная терапия без мониторинга функции тромбоцитов	Прасугрель 5 мг в сутки	Стандартная терапия прасугрелем



Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
Первичная конечная точка	Смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный ОИМ, тромбоз стента в течение 6 месяцев	Смерть, ОИМ, тромбоз стента, ОНМК, экстренная реваскуляризация в течение года	Смерть от сердечно-сосудистой причины, ОИМ, ОНМК, тромбоз стента, экстренная реваскуляризация, кровотечение $\geq$ баллов по шкале BARC в течение года	Смерть от сердечно-сосудистой причины, ОИМ, кровотечение $\geq$ 2 баллов по шкале BARC в течение года
Первичная точка безопасности	Тяжелое или умеренное кровотечение по классификации GUSTO	Тяжелое кровотечение по классификации STEEPLE	Кровотечение $\geq$ 2 баллов по шкале BARC	Кровотечение $\geq$ 2 баллов по шкале BARC
Результат	1). Отсутствие разницы между	1). Отсутствие разницы между группами в	1). Отсутствие разницы между	1). Non-inferiority для стратегии

Окончание таблицы 6

1	2	3	4	5
Результат	<p>группами в частоте наступления первичной конечной точки (2,3% vs 2,3%, ОШ 1,01; 95% ДИ 0,58-1,76; p=0,97)</p> <p>2). Увеличенная дозировка клопидогреля не была значимо ассоциировано с более частым развитием кровотечения (1,4% vs 2,3%; ОШ 0,59; 95% ДИ 0,31-1,11; p=0,1).</p>	<p>частоте наступления первичной конечной точки (34,6% vs 31,1%, ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98-1,29; p=0,1)</p> <p>2). Отсутствие разницы в частоты наступления геморрагических событий (2,3% vs 3,3%, ОШ 0,7; 95% ДИ 0,43-1,14; p=0,15)</p>	<p>группами в частоте наступления первичной конечной точки (28,0% vs 28,0%, ОШ 1,0; 95% ДИ 0,78-1,29; p=0,98)</p> <p>2). Отсутствие разницы в частоты наступления геморрагических событий (21,0% vs 20,0%, ОШ 1,04; 95% ДИ 0,78-1,40; p=0,77)</p>	<p>деэскалации (7,3% vs 9,0%; ОШ 0,81; ДИ 0,62-1,06)</p> <p>2). Более низкая частота наступления ишемических событий в исследуемой группе (2,5% vs 3,2%; ОШ 0,77; ДИ 0,48-1,21)</p> <p>3). Отсутствие разницы в частоты наступления геморрагических событий (4,9% vs 6,1%, ОШ 0,77; 95% ДИ 0,59-1,13; p=0,23)</p>

Помимо перечисленных выше рандомизированных клинических исследований, в литературе существует определенное количество исследований меньшей мощности, посвященных оценке функции тромбоцитов при использовании блокаторов P2Y12-рецепторов. В исследовании MADONNA (n=798), в котором проводилось сравнение индивидуализированного подбора антиагрегантной терапии при помощи импедансной агрегометрии (Multiplate) у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ), которым проводилось ЧКВ, использование данного подхода достоверно снижало риски развития тромбоза стента и ОКС [147]. Схожие результаты были получены и в отношении регистров ISAR-HPR [120] и PECS [15]. Другие значимые рандомизированные исследования в данной области перечислены в таблице 7.

Таблица 7 – Наиболее значимые рандомизированные исследования в области оценки ВОРТ у пациентов на фоне терапии блокаторами P2Y12-рецепторов

Исследование	Популяция исследования	Дизайн исследования	Результаты
1	2	3	4
[23]	N=162 (93 ОКСбпСТ)	Проспективное мультицентровое исследование, сравнение контрольной и исследуемой (дополнительная нагрузочная доза клопидогреля у пациентов с высокой ВОРТ по данным VASP)	Более низкий риск СС смерти, тромбоза стента, повторного ОКС и повторной реваскуляризации у исследуемой группы (0% vs 10%, p<0,01)

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
[24]	N=429	Перспективное мультицентровое исследование, сравнение контрольной и исследуемой (дополнительная нагрузочная доза клопидогреля у пациентов с высокой ВОРТ по данным VASP) групп	Более низкий риск развития тромбоза стента в исследуемой группе (0,5% vs 4,2%, p <0,01)
[77]	N=192 (109 – ОКС)	Перспективное одноцентровое исследование, сравнение контрольной и исследуемой (дополнительная нагрузочная доза клопидогреля у пациентов с высокой ВОРТ по данным Multiplate) групп	Более низкий риск развития СС смерти, повторного ОИМ, тромбоза стента, ОНМК в исследуемой группе
[160]	N=1078	Одноцентровое исследование, сравнение контрольной и исследуемой (добавление к стандартной терапии клопидогрелем цилостозола у пациентов с ВОРТ по данным ТЭГ) групп	Более низкий риск развития смерти, повторного ОИМ, ОНМК или экстренной реваскуляризации в исследуемой группе (8,5% vs 14,4%, p < 0,05)

## Окончание таблицы 7

1	2	3	4
[181]	N=1353 (100% ОИМпST)	Перспективное одноцентровое исследование, сравнение контрольной (стандартная терапия) и исследуемых (группы пациентов с высокой ВОРТ по данным VASP, которым осуществлялся, либо не осуществлялся перевод с клопидогреля на prasugrel) групп	Более низкий риск развития первичной конечной точки (смерть от всех причин, СС смерть, ОИМ, повторная реваскуляризация, ОНМК) среди контрольной группы и пациентов, на которых осуществлялся перевод на prasugrel (19.49% vs 10.20% vs 8.57%, p < 0.05

Таким образом, в настоящее время в литературе нет единого представления о месте использования оценки функции тромбоцитов в рутинной клинической практике. Тем не менее, согласно результатам метаанализа, включавшего в себя 61898 пациентов с ОКС, использование оценки функции тромбоцитов импедансной агрегометрией или генотипированием, ассоциировано с более благоприятным прогнозом [65].

Менее изученным представляется вопрос о тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Для оценки активности агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, в качестве индуктора наиболее часто применяется

пептид-6, активирующий рецептор тромбина (Thrombin receptor agonist peptide-6, TRAP-6).

В исследовании W. Kuliczkowski (2011) с соавт., включавшем в себя 120 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ОИМпСТ, которым выполнялось ЧКВ, были продемонстрированы достоверно большие значения агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, среди пациентов, у которых случилась первичная конечная точка (повторная госпитализация в связи с острым коронарным синдромом, значимый рестеноз) [103]. Согласно результатам L. Malek с соавт. (2014), у пациентов с ОИМпСТ, получивших стандартную двойную антитромбоцитарную терапию и инфузию тирофибана, более низкие значения тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов были ассоциированы с развитием интрамуральной миокардиальной гематомы [117].

Интересными являются результаты исследования VORA-PRATIC, в котором пациенты с ОИМ (n=130) были разделены три группы: получавшие стандартную двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин, тикагрелор/прасугрель), двойную терапию с участием ворапаксара (тикагрелор/прасугрель, ворапаксар 2,5 мг), а также тройную антитромбоцитарную терапию (аспирин, тикагрелор/прасугрель, ворапаксар 2,5 мг). Всем пациентам проводилось исследование функции тромбоцитов (оптическая агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия, VASP) при включении в исследование, а также на 7 и 30 сутки. Ворапаксар достоверно снижал агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и тромбином, как при наличии, так и в отсутствии аспирина [63]. Следует отметить, что дизайн данного исследования не предполагал оценку клинических точек, таким образом, эффективность и безопасность использования вышеуказанных комбинаций антитромботических препаратов требует дальнейшего изучения.

#### 1.6.4 Фрагменты протромбина 1+2

Протромбиновый фрагмент F1+2 (F1+F2) является пептидом, образующимся в ходе конверсии протромбина в тромбин. Повышение содержания F1+F2 было описано у пациентов со стабильной ИБС, а также ОИМ [110, 168]. В дополнительном анализе исследования ATOLL было продемонстрирована взаимосвязь повышения уровня F1+F2 у пациентов с ОИМпСТ после проведения ЧКВ с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [148]. Помимо этого, добавление ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии в исследовании ATLAS TIMI 46 вело к значительному снижению F1+F2 у пациентов с ОИМпСТ, которое сохранялось в течение 180 дней [69]. В исследовании Hansen с соавт. (2015) была продемонстрирована взаимосвязь между уровнем F1+2 и D-димера и размером некроза миокарда у пациентов с ОИМ [76].

#### 1.6.5 Комплекс тромбин-анти тромбин

Комплекс тромбин-анти тромбин (ТАТ) формируется при нейтрализации тромбина анти тромбином-3 в ходе коагуляционного каскада. Данный комплекс используется в качестве суррогатного маркера генерации тромбина. Существует большое количество исследований, демонстрирующих повышение концентрации ТАТ при ОИМ, стабильной ИБС, периферическом атеросклерозе [68, 72, 106, 132]. J. Vorisoff с соавт. (2012) оценили взаимосвязь концентрации ТАТ с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, оцененного при помощи КТ-коронарографии: согласно данным авторов, концентрация ТАТ является независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза [28].

### 1.6.6 Тромбодинамика

Данный тест принадлежит к так называемым глобальным тестам свертывания крови. Основным преимуществом данного метода является моделирование повреждения сосудистой стенки *in vivo*, ведущее к последующему экспонированию тканевого фактора и запуску тромбообразования [18]. В исследовании А. Калинской с соавт. (2018) с помощью данного теста была продемонстрирована большая плотность тромба и его размер у пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой [87]. Модификация данного теста позволяет более прицельно исследовать режим фибринолиза, что также принципиально для исследования системы гемостаза у пациентов с ОКС [6].

## 1.7 Заключение

Таким образом, формирование сохранного кровотока по ИСА у пациентов с ОИМ является комплексным процессом, в реализации которого принимает участие свертывающая, противосвертывающая и фибринолитическая системы крови. Тем не менее, конкретные патофизиологические детерминанты, обуславливающие развитие СР ИСА у конкретного пациента, остаются не вполне изученными. Ввиду большой прогностической значимости развития данного феномена, необходимы дальнейшие исследования в области развития представлений о механизмах его формирования, а также поиск потенциальных терапевтических мишеней для его фармакологической реализации.

Не вызывает сомнений, что роль тромбоцитов не ограничивается лишь образованием интракоронарного тромба. Накапливается большое количество сведений об активном вовлечении тромбоцитов в формирование, рост и дестабилизацию атеросклеротической бляшки, а также об их тесном взаимодействии с различными клетками иммунной системы.



Учитывая имеющиеся в литературе сведения о тесной взаимосвязи функционирования гемостаза и выраженности интракоронарного тромбоза, перспективным направлением для исследования является проведение комплексной оценки состояния различных звеньев системы гемостаза у пациентов с ОИМ. Использование различных прикроватных методик оценки гемостаза у данной группы пациентов может служить как для быстрой оценки состояния ИСА у конкретного пациента, так и для стратификации рисков внутригоспитальных и отдаленных осложнений заболевания.

Помимо этого, неясным остается вопрос о функционировании системы гемостаза между группами пациентов с сохранным и нарушенным кровотоком по ИСА в отдаленном периоде заболевания. Существует ли какая-либо предрасположенность к формированию того или иного сценария развития ОИМ и сохраняется ли она спустя несколько лет после индексного события?

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1 Дизайн исследования

В данном одноцентровом проспективном открытом исследовании принял участие 143 пациента. Среди них, в группу пациентов с ОИМ было включено 93 пациента (75 пациентов с ОИМпСТ, 18 пациентов с ОИМбпСТ), госпитализированных в блок кардиореанимации; а также 50 пациентов в отдаленном периоде заболевания (41 пациент в отдаленном периоде ОИМпСТ; 9 пациентов в отдаленном периоде ОИМбпСТ), отобранных для участия в исследовании по результатам ретроспективного анализа медицинской документации. Включение пациентов проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ имени И.В. Давыдовского ДЗМ» в период с сентября 2020 года по май 2022 года. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения и невключения в исследование перечислены в таблице 8.

Таблица 8 – Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
ОИМпST в первые 24 часа от развития симптомов до проведения коронарографии	Возраст старше 90 лет и младше 18 лет
ОИМпST в первые 24 часа от развития симптомов до проведения коронарографии	Для пациентов с ОИМ: более 24 часов от начала симптомов; признаки кардиогенного шока (стойкая гипотония с САД <90 мм рт ст с признаками гипоперфузии – акроцианоз, олигурия (диурез < 0,5 мл/кг/ч), нарушения сознания, низкое пульсовое давление;
Перенесенный ОИМпST и ОИМбпST в период с 2016 по 2019 год, проведение КАГ и ангиопластики ИСА в ГКБ имени И.В. Давыдовского	Проведение тромболитической терапии
Подписанное добровольное информированное согласие об участии в исследовании	Невозможность интерпретации и анализа данных ЭКГ (блокада левой ножки пучка Гиса, ритм ЭКС)
	Длительное проведение СЛР (более 30 минут)
	Острые инфекционные заболевания и воспалительные процессы
	Невозможность определения ИСА

Основным критерием исключения являлись несоблюдение протокола исследования и отказ от участия в нем.

В соответствии с задачами исследования у пациентов в соответствующих группах анализировались следующие показатели:

- клинико-anamнестические характеристики пациентов;
- резольюция сегмента ST на ЭКГ при поступлении в сравнении с ЭКГ по скорой медицинской помощи (СМП) (для пациентов с ОИМпST);
- кровотоков по ИСА;
- показатели тромбообразования и эндогенного фибринолиза;
- данные стандартных лабораторных анализов крови;
- показатель теста ЭЗВД плечевой артерии после проведения КАГ.
- частота встречаемости внутригоспитальных осложнений ОИМ (для пациентов с ОИМ);
- частота встречаемости осложнений в отдаленном периоде ОИМ.

## **2.2 Включение в исследование пациентов с ОИМ**

Перед проведением КАГ всем пациентам с ОИМ проводился забор крови для проведения анализов и тестов ротационной тромбоэластометрии, тромбодинамики, импедансной агрегометрии. После выполнения коронарной ангиографии и ЧКВ проводился тест ЭЗВД. В дальнейшем все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с текущими международными рекомендациями по лечению ОИМпST и ОИМбпST [38, 83].

Для выделения группы пациентов с нарушенным или сохранным кровотоком по ИСА использовалась ангиографическая шкала TIMI Flow Grade (описание шкалы приведено ниже).

В ходе пребывания пациентов в стационаре у пациентов с ОИМ оценивались следующие клинические точки:

- смерть;

- клиническая смерть, успешные реанимационные мероприятия;
- тромбоз стента;
- острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН);
- потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- массивный интракоронарный тромбоз, потребовавший проведение инфузии блокаторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов;
- атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада), потребность в проведении временной электрокардиостимуляции (ЭКС).

Первичная конечная точка включала в себя совокупность этих осложнений ОИМ.

В отдаленном периоде ОИМ (медиана наблюдения – 7 месяцев) проводилась оценка следующих событий:

- смерть;
- смерть от сердечно-сосудистых причин;
- повторный ОИМ;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- проведение повторной экстренной реваскуляризации;

Данные события являлись составляющими вторичной конечной точки. Помимо этого, отдельно проводилась оценка крупных (BARC 3-5) и малых (BARC 1-2) кровотечений.

### **2.3 Включение в исследование пациентов в отдаленном периоде ОИМ**

Для включения в исследование ретроспективно была проанализирована медицинская документация 50 пациентов, которые были госпитализированы в ГКБ имени И.В. Давыдовского в период с 2016 по 2019 года в связи с развитием ОИМ, по поводу чего им проводилась КАГ с последующей реваскуляризацией ИСА. Медиана времени наблюдения с момента ОИМ составила 34 месяца. В дальнейшем пациенты приглашались в ГКБ имени И.В. Давыдовского, где

проводилась консультация кардиолога, забор крови для проведения ротационной тромбоэластометрии, тромбодинамики, импедансной агрегометрии, тест ЭЗВД.

## **2.4 Методика забора крови и проведения лабораторных исследований**

Забор крови для проведения стандартных лабораторных анализов и тестов проводился до проведения коронарографии и введения нефракционированного гепарина путем венепункции иглой Vacuette 21G. Использовались следующие вакуумные пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия):

- пробирка с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) для получения сыворотки и проведения последующего биохимического анализа крови;
- пробирка с цитратом натрия 3,2% 1:10 для выполнения стандартной коагулограммы.
- пробирка с ЭДТА для выполнения общего анализа крови;
- пробирка с цитратом натрия 3,2% 1:10 для проведения ротационной тромбоэластометрии;
- пробирка с цитратом натрия 3,2% 1:10 для проведения импедансной агрегометрии;
- пробирка с цитратом натрия 3,2% 1:10 для получения плазмы крови, проведения теста тромбодинамики в двух режимах и заморозки части плазмы для проведения иммуноферментного анализа.

### **2.4.1 Стандартные лабораторные анализы**

Показатели стандартных лабораторных исследований, учитывавшиеся в дальнейшем анализе, перечислены в таблице 9.

Таблица 9 – Исследуемые параметры стандартных лабораторных анализов

Лабораторный анализ	Исследуемые параметры
Клинический анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Содержание гемоглобина (г/л);</li> <li>• Содержание эритроцитов (*10<sup>12</sup>/л);</li> <li>• Содержание тромбоцитов (*10<sup>9</sup>/л);</li> <li>• Содержание лейкоцитов (*10<sup>9</sup>/л);</li> <li>• Содержание нейтрофилов (абсолютное число);</li> <li>• Содержание лимфоцитов (абсолютное число);</li> </ul>
Биохимический анализ крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Содержание креатинина (мкмоль/л);</li> <li>• Содержание общего холестерина (ммоль/л);</li> <li>• Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л);</li> <li>• Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л);</li> <li>• Содержание триглицеридов (ммоль/л);</li> <li>• Содержания калия (ммоль/л);</li> <li>• Содержания натрия (ммоль/л);</li> <li>• Содержание глюкозы (ммоль/л);</li> <li>• Содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) (Ед/л);</li> <li>• Содержание аспаратаминотрансферазы (АСТ) (Ед/л);</li> <li>• Содержание С-реактивного белка (мг/л);</li> </ul>
Коагулограмма	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протромбиновое время (ПТВ) (сек);</li> <li>• Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек);</li> <li>• Международное нормализованное отношение</li> </ul>

	(МНО)
--	-------

### 2.4.2 Ротационная тромбоэластометрия

Одна пробирка с цитратом натрия использовалась для проведения ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM по стандартной методике [98].

В кювете автоматической пипеткой смешивалось 300 мкл цельной крови с реагентом NATEM (содержащим хлорид кальция), в кювету помещался штифт, с которого производилась регистрация измерений параметров эластичности образующегося и растворяющегося сгустка крови в течение 4 часов с помощью оптической системы детекторов. Основные анализируемые параметры перечислены в таблице 10.

Таблица 10 – Анализируемые параметры ротационной тромбоэластометрии

Сокращение	Параметр	Определение	Единица измерения
1	2	3	4
Clotting time (CT)	Время начала свертывания	Время от начала теста до момента достижения амплитуды сгустка 2 мм	сек
Clot formation time (CFT)	Время образования тромба	Время между амплитудой 2 мм и амплитудой 20 мм	сек
$\alpha$	$\alpha$ - угол	Угол между основной линией и касательной кривой свертывания через точку 2 мм	Градус (°)
Mean clot	Максимальная	Максимальная достигнутая	мм



firmness (MCF)	плотность	амплитуда тромба	
-------------------	-----------	------------------	--

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
A(10)	Плотность тромба через 10 мин	Плотность тромба через 10 мин после начала свертывания (СТ)	мм
ML	Максимальный лизис	Максимальный лизис тромба, определяемый в ходе теста	%
LI (x)	Индекс лизиса x мин	Соотношение амплитуды в данный момент времени после СТ (процент остаточной плотности)	%

Результат эксперимента регистрировался графически в виде стандартной термограммы (Рисунок 2).

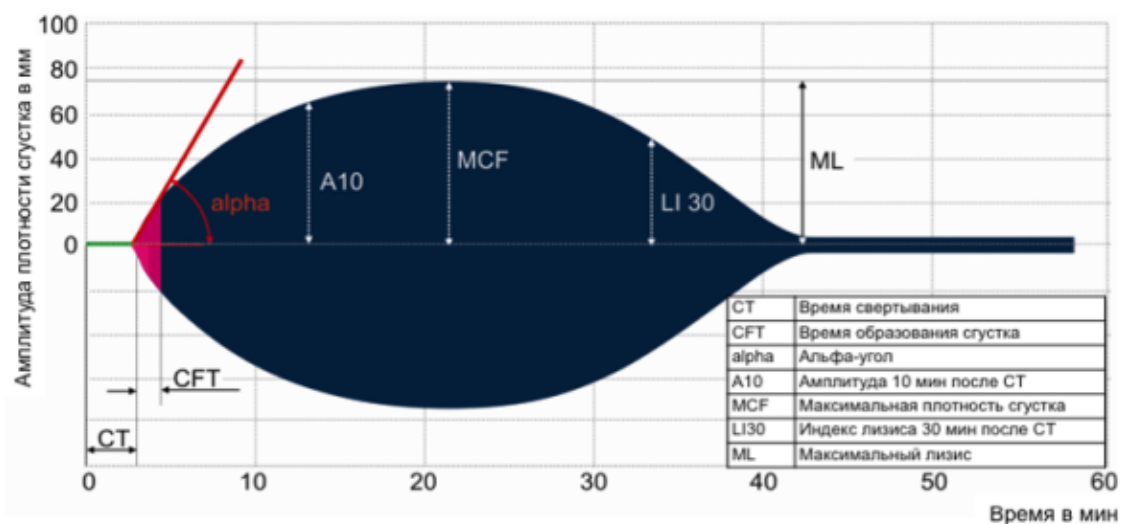


Рисунок 2 – Стандартная термограмма

### 2.4.3 Импедансная агрегометрия

Одна пробирка с цитратом натрия использовалась для проведения импедансной агрегометрии на приборе Multiplate по стандартной методике [74].

С помощью автоматически откалиброванной пипетки в каждую кювету, погруженную в специальный канал, набиралось 300 мкл цельной крови. В дальнейшем добавлялось 300 мкл 0,9% раствора хлорида натрия (в случае измерения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой) и 300 мкл 4% раствора хлорида кальция (в случае измерения агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, коллагеном и агониста рецептора тромбина для пептида-6 (TRAP-6)). В дальнейшем проводилась инкубация крови в течение трех минут, после чего в кювету добавлялось 20 мкл агониста индуктора агрегации тромбоцитов. Для эксперимента использовались следующие агонисты:

- Арахидоновая кислота;
- АДФ;
- Коллаген;
- TRAP-6.

Эксперимент проводился в течение 6 минут. Интенсивность агрегации тромбоцитов определялась с помощью измерения площади под кривой (Area under curve) и выражалась в стандартных единицах агрегации в минуту (AU\*мин). Большие значения AU\*мин соответствуют большей агрегации тромбоцитов (Рисунок 3).

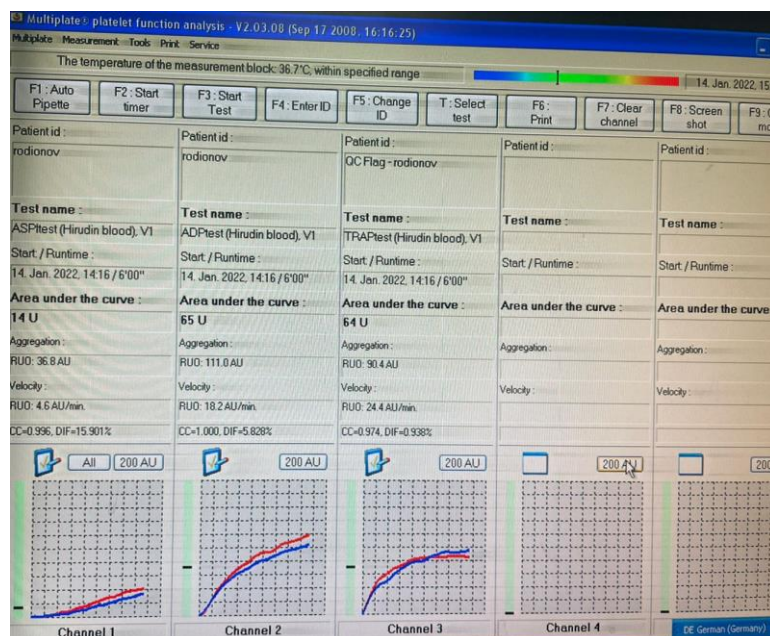


Рисунок 3 – Стандартные результаты импедансной агрегометрии

#### 2.4.4 Тромбодинамика

Одна пробирка с цитратом натрия использовалась для проведения исследования тромбодинамики для оценки параметров тромбообразования и фибринолиза по стандартной методике [18].

Для исследования использовалась плазма, бедная тромбоцитами. Для ее приготовления пробирка центрифугировалась при комнатной температуре на 1600 g в течение 15 минут, верхний слой полученной плазмы, бедной тромбоцитами (600 мкл), центрифугировался повторно на 1600 g в течение 15 минут. 120 мкл полученной плазмы использовалось для анализа тромбодинамики и 120 мкл для анализа фибринолиза. В дальнейшем образцы плазмы помещались в измерительные каналы кюветы, находящейся в водяном термостате. Для моделирования лизиса сгустка использовался стандартный активатор с урокиназой. Далее в каналы кюветы вводилась специальная вставка-активатор, на которую нанесен тканевый фактор. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрировался цифровой видеокамерой в рассеянном

свете. Время проведения эксперимента было увеличено до 4 часов для более полного профилирования параметров фибринолиза. Анализируемые в ходе эксперимента параметры перечислены в таблице 11.

Таблица 11 – Анализируемые параметры тромбодинамики

Сокращение	Параметр	Значение	Единицы измерения
1	2	3	4
Clot growth rate (V)	Скорость роста сгустка	Средняя скорость роста фибринового сгустка в ходе эксперимента (рассчитывается на 15-25 минуте эксперимента)	Мкм/мин

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4
Initial clot growth rate (Vi)	Начальная скорость роста сгустка	Скорость роста фибринового сгустка	Мкм/мин
Ляг-тайм (Tlag)	Задержка роста сгустка	Время между контакта плазмы со вставкой-активатором и началом образования сгустка	Мин
Время появления спонтанных сгустков (Tsp)	Время начала появления спонтанных сгустков с момента начала эксперимента	Время появления спонтанных сгустков в плазме, не контактирующих со вставкой-активатором	Мин
Плотность сгустка (D)	Оптическая плотность сгустка в ходе эксперимента	Интенсивность светорассеивания сгустком, пропорциональная плотности фибриновой сети	Отн. Ед.
Размер сгустка (CS)	Размер фибринового сгустка в ходе эксперимента	Размер фибринового сгустка спустя 30 минут после контакта с вставкой-активатором	Мкм
Время начала лизиса сгустка (LOT)	Время начала лизиса сгустка в ходе эксперимента	Время, когда интенсивность светорассеивания в области начала лизиса сгустка уменьшится на 30% от исходного времени	Мин

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4
Динамика лизиса (LP)	Интенсивность лизиса сгустка в ходе эксперимента	Линейная скорость убывания светорассеивания в % от исходного значения на определенном интервале времени	%/мин
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE)	Время, за которое ожидается полный лизис сгустка, образованного в ходе эксперимента	Экспериментально рассчитанное время, в ходе которого ожидается полное убывание светорассеивания	мин
Время лизиса сгустка (CLT)	Время, за которое происходит полный лизис сгустка, образованного в ходе эксперимента	Время, в ходе которого ожидается полное убывание светорассеивания	мин

## **2.5 Методика проведения коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства**

Всем пациентам с ОИМ проводилась коронарография с последующей реваскуляризацией ИСА. В случае ОИМпST исследование проводилось в течение первых 60 минут пребывания в стационаре, в случае ОИМпST – в течение первых 24 часов.

Исследование проводилось на аппарате Philips Allura FD 20 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). После проведения местной инфильтративной анестезии проводилась пункция лучевой артерии по модифицированной

методике Сельдингера. Для профилактики катетер-ассоциированных тромбозов после установки артериального интродьюсера болюсно вводилось 5000 Ед нефракционированного гепарина. Селективная коронарография проводилась по стандартной методике [138].

Для проведения процедуры использовались диагностические катетеры Judkins (Cordis, США) и Amplatz (Medtronic, США). В качестве контрастного препарата применялся раствор «Омнипак» (GE Healthcare, Ирландия). Для оценки состояния коронарного русла использовались стандартные ангиографические проекции. Архивирование данных ангиографии проводилось в локальной базе.

Оценка коронарного кровотока проводилось по шкале TIMI Flow Grade (Таблица 12) [14].

Таблица 12 – Шкала TIMI Flow Grade

Параметр кровотока	Описание кровотока
1	2
TIMI 0	Отсутствие антеградного кровотока по ИСА
TIMI 1	Контрастное вещество проникает через зону стеноза в ИСА, однако отсутствует заполнение дистального русла ИСА
TIMI 2	Контрастное вещество проникает через зону стеноза в ИСА, однако скорость эвакуации контраста значительно снижена по сравнению с другими коронарными артериями
TIMI 3	Сохраненный антеградный кровоток через ИСА, адекватное заполнение дистальных отделов ИСА

После проведения селективной КАГ оператором и лечащим врачом проводилось решение вопроса о выборе метода реваскуляризации ИСА. В большинстве случаев проводилось ЧКВ с последующим стентированием ИСА, в части случаев (2 пациента) было проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ).

## **2.6 Методика проведения теста эндотелий-зависимой вазодилатации**

Всем пациентам с целью оценки функции эндотелия проводился тест эндотелий-зависимой вазодилатации по стандартной методике [134]. Пациентам с ОИМ исследование проводилось в первые 60 минут после проведения коронарографии и ЧКВ, пациентам с ПИКС – при приглашении в клинику в плановом порядке. При использовании препаратов нитроглицерина или инфузии вазопрессоров исследование не проводилось.

Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Phillips CX50 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). В положении лежа на спине фиксировалось изображение плечевой артерии пациента на 4–5 см выше локтевой ямки. Несколько выше области сканирования накладывалась манжета манометра. Проводилась оптимизация параметров ультразвукового сигнала (уровень приближения изображения, резкость, граница раздела «интима-просвет сосуда»).

В дальнейшем в М-режиме проводилось трехкратное измерение диаметра артерии (для расчета среднего арифметического значения). Манжета манометра накладывалась на плечо несколько проксимальнее места сканирования, далее проводилось нагнетание воздуха в манжете для прекращения кровотока по плечевой артерии. Через 5 минут проводилась декомпрессия манжеты, что вызывало реактивную гиперемия по исследуемой плечевой артерии. Через 1 минуту после декомпрессии манжеты проводилось повторное трехкратное измерение диаметра артерии в прежних точках. Измерения проводились в конце диастолы.



Итоговое значение ЭЗВД плечевой артерии рассчитывалось по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (\text{Дгип} - \text{Дисх}) / \text{Дисх} * 100\% \quad (2.1)$$

где Дисх – исходный диаметр плечевой артерии;

Дгип – диаметр плечевой артерии после реактивной гиперемии.

## 2.7 Методика проведения иммуноферментного анализа

Исследование проводилось на спектрофотометре-флуориметре Infinite M200Pro (Tecan, Австрия). Все эксперименты проводились по стандартной методике.

Для проведения исследования плазма пациентов замораживалась при температуре  $-80^{\circ}$ . В дальнейшем для проведения исследования плазма пациентов была разморожена при комнатной температуре. Эксперимент проводился одномоментно для всех образцов, подлежащих анализу.

Для анализа концентрации и активности ТАП и УАП был использован набор реагентов Technozym t-PA Combi Actibind (Technoclone, Austria) и Technozym u-PA Combi Actibind (Technoclone, Austria). Плазма пациентов для разбавлялась в 4 раза инкубационным буферным раствором. 0,1 мл разбавленной плазмы и набора соответствующих стандартов добавлялись в лунки пластикового планшета. В дальнейшем проводилась инкубация раствора в течение 8 часов при температуре  $4^{\circ}\text{C}$ . После инкубации планшет был трижды промыт промывочным буфером. Многоканальной пипеткой в просушенные ячеи планшета был добавлен раствор детектирующий активатор плазминогена, а в дальнейшем проводилась повторная 90-минутная инкубация раствора.

В дальнейшем проводился анализ флуорисценции на приборе при световом излучении с длиной волны 405 нм. Проводилось выстраивание кривой активности, в дальнейшем активность ТАП пациентов.

После проведения измерения планшет промывался для удаления раствора субстрата активности. Затем моноклональное анти-ТАП-антитело, конъюгированное с пероксидазой хрена было инкубировано на планшете еще 1 час. После инкубации и тройного промывания планшета субстрат пероксидазы хрена используется для получения цветного продукта реакции, обратно пропорциональному общему содержанию ТАП в анализе.

Для определения концентрации ТАИФ был использован набор реагентов RayBio Human Carboxypeptidase B2 (RayBiotech, США). Исследуемые стандарты и образцы (по 100 мкл) были пипетированы в лунки, в дальнейшем происходило связывание ТАИФ с иммобилизованным антителом в течение 2,5 часовой инкубации. После добавления антитела к ТАИФ проводилась повторная инкубация при комнатной температуре в течение 60 минут. После вымывания несвязанного биотинилированного антитела, конъюгированный с пероксидазой хрена стрептавидин пипеткой внесли в лунки и инкубировали еще 45 минут при комнатной температуре. В дальнейшем в раствор добавлялся раствор субстрата тетраметилбензидина (ТМБ) и проводилось измерение оптической плотности раствора.

## **2.8 Методика проведения эхокардиографии**

В первые сутки пребывания в стационаре всем пациентам проводилась эхокардиография по стандартной методике [105]. Исследование проводилось оператором на приборе Phillips Epiq 5 (Koninklijke Philips N.V., Нидерланды). В ходе исследования проводилась оценка фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ, конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ).

## 2.9 Общая характеристика пациентов

### 2.9.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ОИМ

Клинико-anamнестические характеристики подгрупп пациентов с ОИМ приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-демографические характеристики пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА (TIMI 0-1) N=63	Пациенты с сохранным кровотоком по ИСА (TIMI 2-3) N=30	p
1	2	3	4
<b>Анамнестические характеристики</b>			
Возраст, лет Med [Q1; Q3]	60,5 [53,0; 65,2]	61,0 [51,0; 66,5]	0,7
Мужской пол, n (%)	47 (74,6%)	25 (83,3%)	0,43
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (85,7%)	26 (86,7%)	0,99
Сахарный диабет, n (%)	10 (15,8%)	5 (16,7%)	0,98
Дислипидемия, n (%)	19 (30,1%)	9 (30,0%)	0,99
Курение, n (%)	24 (38,0%)	12 (40,0%)	0,98
ИМ, n (%)	3 (4,76%)	4 (13,3%)	0,2
ЧКВ, n (%)	6 (9,7%)	2 (6,7%)	0,99
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,34%)	-	0,3
ОНМК, n (%)	2 (3,2%)	2 (6,6%)	0,59
<b>Амбулаторная терапия</b>			
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	10 (15,8%)	3 (10,0%)	0,54

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
Клопидогрель, n (%)	-	1 (3,4%)	-
Тикагрелор, n (%)	1 (1,6%)	-	-
Бета-блокатор, n (%)	12 (19,0%)	4 (13,3%)	0,57
Статин, n (%)	7 (11,1%)	2 (6,7%)	0,71
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, n (%)	11 (17,4%)	9 (30,0%)	0,19
Блокатор АТ-1 рецепторов, n (%)	9 (14,3%)	4 (13,3%)	0,99
<b>Терапия на догоспитальном этапе (бригадой скорой медицинской помощи)</b>			
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	59 (93,6%)	28 (93,3%)	0,99
Клопидогрель, n (%)	44 (69,8%)	16 (53,3%)	0,16
Тикагрелор, n (%)	2 (3,2%)	3 (10,0%)	0,32
Морфин, n (%)	14 (22,5%)	5 (16,7%)	0,59
<b>Блокатор P2Y12-рецепторов тромбоцитов в стационаре</b>			
Клопидогрель, n (%)	5 (8,5%)	2 (7,7%)	0,99
Тикагрелор, n (%)	47 (79,7%)	23 (88,5%)	0,53
Прасугрель, n (%)	5 (8,47%)	1 (3,84%)	0,86
<b>Клинические и процедурные особенности</b>			
ОИМпСТ, n (%)	52 (82,5%)	23 (76,7%)	0,5
Время «боль-баллон», мин Med [Q1; Q3]	225,0 [140,0; 430,0]	367,5 [151,2; 518,7]	0,87
Время «дверь-баллон», мин Med [Q1; Q3]	34,0 [30,0; 42,0]	36,0 [33,2; 40,0]	0,99
Ангинозные боли при поступлении, n (%)	49 (83,0%)	18 (66,7%)	0,1

Таким образом, нами не было обнаружено значимых различий в клинико-демографических характеристиках между группами пациентов.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Данные лабораторно-инструментальных методов исследования среди пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА (TIMI 0-1) N=63	Пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА (TIMI 2-3) N=30	p
1	2	3	4
<b>Эхокардиография</b>			
ФВ ЛЖ, Med [Q1; Q3]	52,0 [41,5; 57,0]	60,0 [53,0; 60,0]	<b>&lt;0,01</b>
КДО ЛЖ, мл Med [Q1; Q3]	112,0 [100,0; 142,0]	120,0 [91,0; 137,5]	0,89
<b>Лабораторные методы исследования</b>			
Гемоглобин, г/л Med [Q1; Q3]	148,0 [138,0; 158,0]	152,0 [145,0; 160,0]	0,31
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л Med [Q1; Q3]	233,0 [206,0; 278,0]	223,0 [201,0; 298,0]	0,82
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л Med [Q1; Q3]	10,3 [8,2; 12,2]	8,7 [7,5; 10,5]	<b>0,04</b>
Креатинин, мкмоль/л Med [Q1; Q3]	95,0 [83,0; 107,0]	92,5 [83,7; 104,5]	0,69
С-реактивный белок, мг/л Med [Q1; Q3]	4,4 [2,65; 15,0]	3,8 [1,2; 7,6]	0,46
Общий холестерин, ммоль/л Med [Q1; Q3]	6,02 [5,0; 6,8]	5,7 [5,2; 6,8]	0,94

Таким образом, пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА характеризовались большим содержанием лейкоцитов и меньшими значениями ФВ ЛЖ, что является следствием большей зоны некроза у данных пациентов.

### 2.9.2 Общая характеристика пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Клинико-anamнестические характеристики подгрупп пациентов с в отдаленном периоде инфаркта миокарда приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	p
1	2	3	4
<b>Анамнестические характеристики</b>			
Возраст, года Med [IQR]	58,0 [52,0; 64,0]	61,0 [58,0; 66,0]	0,32
Мужской пол, n (%)	23 (88,5%)	8 (72,7%)	0,24
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (76,2%)	5 (83,3%)	0,71
Дислипидемия, n (%)	9 (42,9%)	1 (16,7%)	0,241
Сахарный диабет, n (%)	5 (23,8%)	0 (0%)	0,11
Курение, n (%)	7 (31,8%)	3 (50,0%)	0,41
<b>Амбулаторная терапия</b>			
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	8 (40,0%)	4 (66,7%)	0,25

## Продолжение таблицы 15

1	2	3	4
Клопидогрель, n (%)	2 (10%)	1(16,7%)	0,65
Бета-блокатор, n (%)	8 (40%)	3 (50,0%)	0,66
Блокатор кальциевых каналов, n (%)	2 (10%)	2 (33%)	0,16
Статин, n (%)	8 (42,1%)	4 (66,7%)	0,29
Ингибитор АПФ, n (%)	6 (30,0%)	3 (50,0%)	0,36
Блокатор АТ-1 рецепторов, n (%)	4 (15,5%)	1 (9%)	0,61

Таким образом, нами не было обнаружено статистически значимых различий в клинико-демографических характеристиках между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследования приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Данные лабораторно-инструментальных методов исследования среди пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком ТИМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	p
1	2	3	4
<b>Эхокардиография</b>			
ФВ ЛЖ, % Med [Q1; Q3]	52,5 [35,0; 58,0]	62,0 [62,0; 63,0]	<0,01
КДО ЛЖ, мл Med [Q1; Q3]	129,0 [102,0; 142,0]	108,0 [103,0; 110,0]	0,47

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
<b>Лабораторные методы исследования</b>			
Гемоглобин, г/л Med [Q1; Q3]	144,0 [136,0; 159,0]	150,0 [144,0; 160,0]	0,28
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л Med [Q1; Q3]	239,0 [205,0; 282,0]	234,0 [199,0; 298,0]	0,77
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л Med [Q1; Q3]	9,2 [8,2; 10,8]	8,7 [7,5; 10,5]	0,12
Креатинин, мкмоль/л Med [Q1; Q3]	106,0 [94,0; 115,0]	103,0 [82,0; 105,0]	0,43
С-реактивный белок, мг/л Med [Q1; Q3]	0,9 [0,5; 6,9]	1,75 [0,65; 2,6]	0,77
Общий холестерин, ммоль/л Med [Q1; Q3]	3,5 [3,0; 5,4]	2,66 [2,9; 4,5]	0,62

Таким образом, в отдаленном периоде ОИМ подгруппы пациентов различались между собой ФВ ЛЖ.

## 2.10 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 23.0 (IBM, США). Данные проверялись на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка, а также графически. В случае нормального распределения данные описывались с помощью среднего арифметического (Mean) и стандартным отклонением (SD), в случае ненормального с помощью использования медианы (Med) и интерквартильного интервала (IQR). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями.



Достоверность различий между двумя группами оценивалась при помощи использования t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-критерия Манна-Уитни (в случае ненормального распределения). Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) (в случае более 30 наблюдений в каждой из групп) или точным критерием Фишера (в случае наличия менее 30 наблюдений в каждой из групп).

Для расчета корреляции между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона (в случае нормального распределения переменных) или коэффициент корреляции Спирмена (в случае ненормального распределения).

Статистически достоверными считались различия при значении двустороннего p-value  $< 0,05$ .

Размер выборки исследования позволяет обнаружить различия средней силы ( $d = 0.5$ ) при уровне значимости 0.05 и мощности 0.8.

Все переменные, для которых было продемонстрировано наличие статистически достоверной разницы, были включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии оценивалось отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ).

Для оценки диагностической эффективности методов проводилась оценка чувствительности и специфичности с помощью ROC-анализа. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались путем соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсечения, подбиравшемся при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.

Для оценки выживаемости и частоты наступления конечных точек проводилось построение кривых выживаемости Каплана-Майера.

### Глава 3. Результаты исследования

#### 3.1 Клинические и процедурные особенности пациентов с ОИМ

Основные клинические и процедурные особенности подгрупп пациентов с ОИМ приведены в таблице 17.

Таблица 17 – Основные клинические и процедурные характеристики пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровооток по ИСА ТІМІ 0-1 N=63	Пациенты с кровооток по ИСА ТІМІ 2-3 N=30	р
1	2	3	4
<b>Данные ЭКГ</b>			
ОИМпST, n (%)	52 (82,5%)	24 (77,4%)	0,54
Элевация сегмента ST на ЭКГ на догоспитальном этапе, мм Med [Q1; Q3]	2,0 [1,5; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,1
Элевация сегмента ST на ЭКГ на госпитальном этапе, мм Med [Q1; Q3]	2,5 [1,5; 5,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<b>&lt;0,01</b>
<b>Данные физикального обследования</b>			
Ангинозные боли при поступлении, n (%)	49 (83,0%)	18 (58,0%)	0,37
Частота сердечных сокращений в минуту, удары Med [Q1; Q3]	76 [65; 85]	73 [66; 80]	0,52

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
Систолическое артериальное давление, мм рт ст Med [Q1; Q3]	140 [120; 150]	145 [120; 160]	0,41
Диастолическое артериальное давление, Med [Q1; Q3]	80 [70; 85]	82 [75; 90]	0,22
<b>Особенности КАГ и ЧКВ</b>			
ОИМпСТ, n (%)	52 (82,5%)	23 (76,7%)	0,5
Время «боль-баллон», мин Med [Q1; Q3]	225,0 [140,0; 430,0]	367,5 [151,2; 518,7]	0,87
Время «дверь-баллон», мин Med [Q1; Q3]	34,0 [30,0; 42,0]	36,0 [33,2; 40,0]	0,99
<b>Инфаркт-связанная артерия</b>			
Ствол левой коронарной артерии	1 (1,7%)	3 (10,0%)	0,1
Передняя межжелудочковая артерия	30 (48,4%)	19 (63,3%)	0,19
Огибающая артерия	9 (14,5%)	3 (10,0%)	0,74
Правая коронарная артерия	17 (27,4%)	6 (20,0%)	0,6
Диагональная ветвь	5 (7,9%)	1 (4,5%)	0,79
Ветвь тупого края	5 (8,0%)	1 (3,3%)	0,66
Заднебоковая ветвь	1 (1,6%)	–	0,99
Интермедиарная артерия	–	–	–

### 3.2 Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с ОИМ

#### 3.2.1 Тромбодинамика

По данным тромбодинамики не было обнаружено статистически значимых различий в параметрах тромбообразования между группами пациентов (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение параметров тромбодинамики среди подгрупп пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 N=30	p
1	2	3	4
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин Med [Q1; Q3]	36,6 [31,15; 44,6]	36,0 [30,0; 39,6]	0,45
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин Med [Q1; Q3]	63,6 [57,5; 66,9]	61,6 [59,4; 63,9]	0,39
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин Med [Q1; Q3]	34,2 [30,0; 40,1]	31,65 [29,6; 38,7]	0,71
Задержка роста сгустка, мин Med [Q1; Q3]	1,0 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,1]	
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин Med [Q1; Q3]	37,8 [23,6; 62,3]	49,2 [30,4; 71,6]	0,35

Плотность сгустка (D), Med [Q1; Q3]	28439,5 [25161,5; 31555,0]	28080 [25556,0; 32126,0]	0,9
--	-------------------------------	-----------------------------	-----

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4
Размер сгустка (CS), мкм Med [Q1; Q3]	1331,0 [1228,0; 1477,0]	1397,0 [1278,0; 1516,0]	0,44
<b>Режим фибринолиза</b>			
Время начала лизиса сгустка (LOT), мин Med [Q1; Q3]	37,6 [30,3; 48,3]	39,4 [29,9; 50,1]	0,99
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин Med [Q1; Q3]	35,1 [24,5; 53,6]	32,5 [25,6; 46,4]	0,81
Динамика лизиса (LP), %/мин Med [Q1; Q3]	3,0 [2,2; 4,1]	3,3 [2,3; 5,2]	0,73
Время лизиса сгустка (CLT), мин Med [Q1; Q3]	31,15 [25,3; 44,9]	30,7 [25,0; 51,3]	0,98

### 3.2.2 Ротационная тромбозластометрия

Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 характеризовались более коротким началом времени свертывания крови (СТ, с 602,0 [431,0; 745,0] vs 728,0 [556,5; 821,5],  $p=0,04$ ), большим размером тромба (A20, мм 54,0 [51,0; 59,0] vs 51,0 [44,7; 55,0],  $p=0,029$ ; A30, мм 58,0 [53,0; 62,0] vs 54,5 [48,7; 57,2],  $p=0,01$ ) и его плотностью (MCF, мм 58,0 [55,0; 64,0] vs 55,0 [49,7; 58,0],  $p=0,034$ ). Также наблюдался тренд в сторону меньшего максимального лизиса сгустка у данной группы пациентов (ML, % 21,0 [18,0; 25,0] vs 24,5 [20,0; 28,0],  $p=0,055$ ) (Таблица 19, Рисунки 4-7) [2].

Таблица 19 – Сравнение параметров ротационной тромбоэластометрии среди подгрупп пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА ТІМІ 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА ТІМІ 2-3 N=30	P
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с Med [Q1; Q3]	602,0 [431,0; 745,0]	728,0 [556,5; 821,2]	<b>0,04</b>
Время образования тромба (CFT), с Med [Q1; Q3]	262,0 [211,0; 332,0]	284,5 [215,7; 356,7]	0,64
$\alpha$ – угол, ° Med [Q1; Q3]	49,0 [43,0; 56,0]	48,0 [40,5; 51,5]	0,33
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм Med [Q1; Q3]	58,0 [55,0; 64,0]	55,0 [49,7; 58,0]	<b>0,034</b>
Размер тромба через 20 мин (A20), мин Med [Q1; Q3]	54,0 [51,0; 59,0]	51,0 [44,7; 55,0]	<b>0,029</b>
Размер тромба через 30 мин (A30), мин Med [Q1; Q3]	58,0 [53,0; 62,0]	54,5 [48,7; 57,2]	<b>0,01</b>
Максимальный лизис (ML), % Med [Q1; Q3]	21,0 [18,0; 25,0]	24,5 [20,0; 28,0]	<b>0,03</b>
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), % Med [Q1; Q3]	95,0 [94,0; 97,0]	95,0 [92,5; 96,5]	0,46

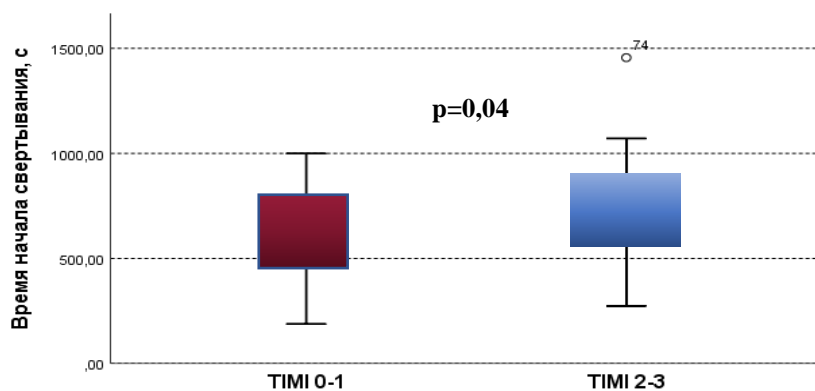


Рисунок 4 – Сравнение времени начала свертывания (СТ) между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

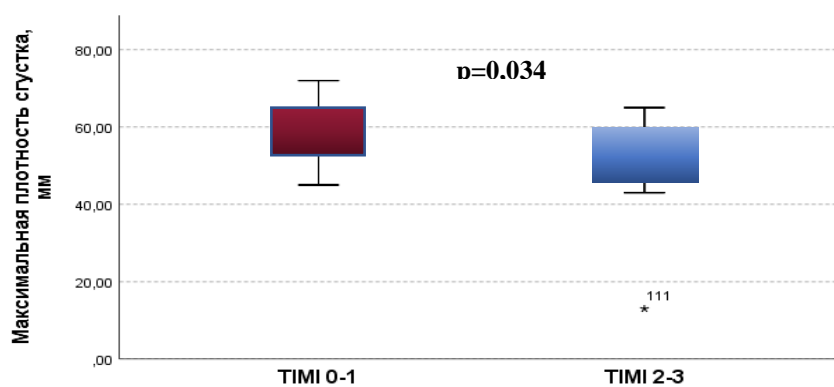


Рисунок 5 – Сравнение максимальной плотности сгустка (MCF) между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)



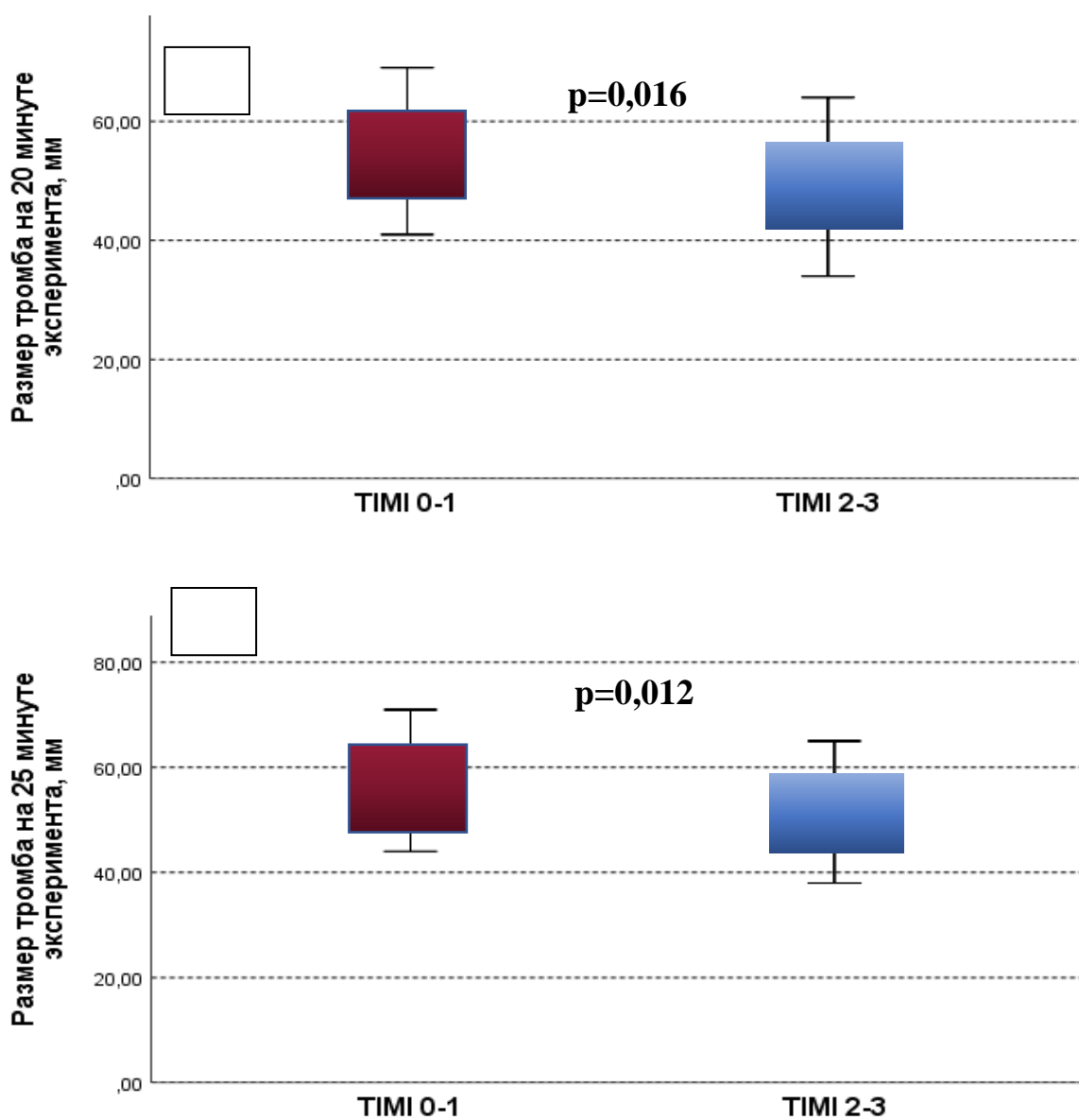


Рисунок 6 – Сравнение размеров тромба на 20 и 25 минутах эксперимента между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

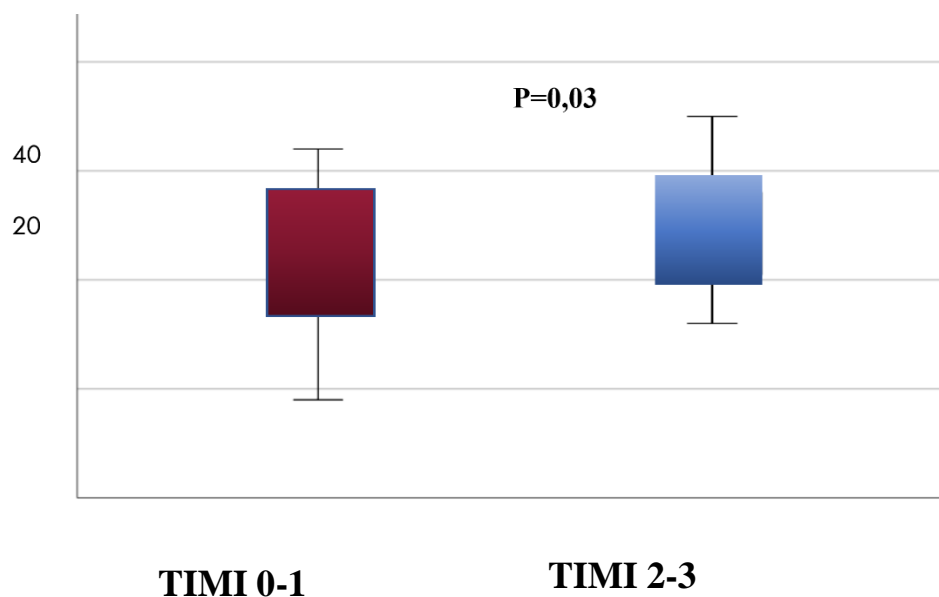


Рисунок 7 – Сравнение показателей максимального лизиса сгустка между подгруппами пациентов с ОИМ (тромбоэластометрия)

### 3.23. Импедансная агрегометрия

Пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА характеризовались более интенсивной агрегацией тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (AUC Asa 26,0 [15,5; 43,5] vs 16,0 [9,5; 20,5],  $p < 0,01$ ) и АДФ (AUC ADP 43,0 [36,0; 56,0] vs 35,0 [25,7; 42,2],  $p < 0,01$ ) (Рисунки 8-9, Таблица 20) [1, 2].

Таблица 20 – Сравнение параметров импедансной агрегометрии среди подгрупп пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 N=30	p
1	2	3	4
Индуцированная арахидоновой кислотой, AU* <sub>мин</sub> Med [Q1; Q3]	26,0 [15,5; 43,5]	16,0 [9,5; 20,5]	<b>&lt;0,01</b>

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4
Индукцированная АДФ, AU*мин Med [Q1; Q3]	43,0 [36,0; 56,0]	35,0 [25,7; 42,2]	<b>&lt;0,01</b>
Индукцированная коллагеном, AU*мин Med [Q1; Q3]	24,0 [21,0; 37,0] N=13	19,0 [16,5; 23,0] N=7	0,43
Индукцированная TRAP- 6, AU*мин Med [Q1; Q3]	80,0 [58,5; 96,0]	64,0 [50,0; 88,0]	0,42

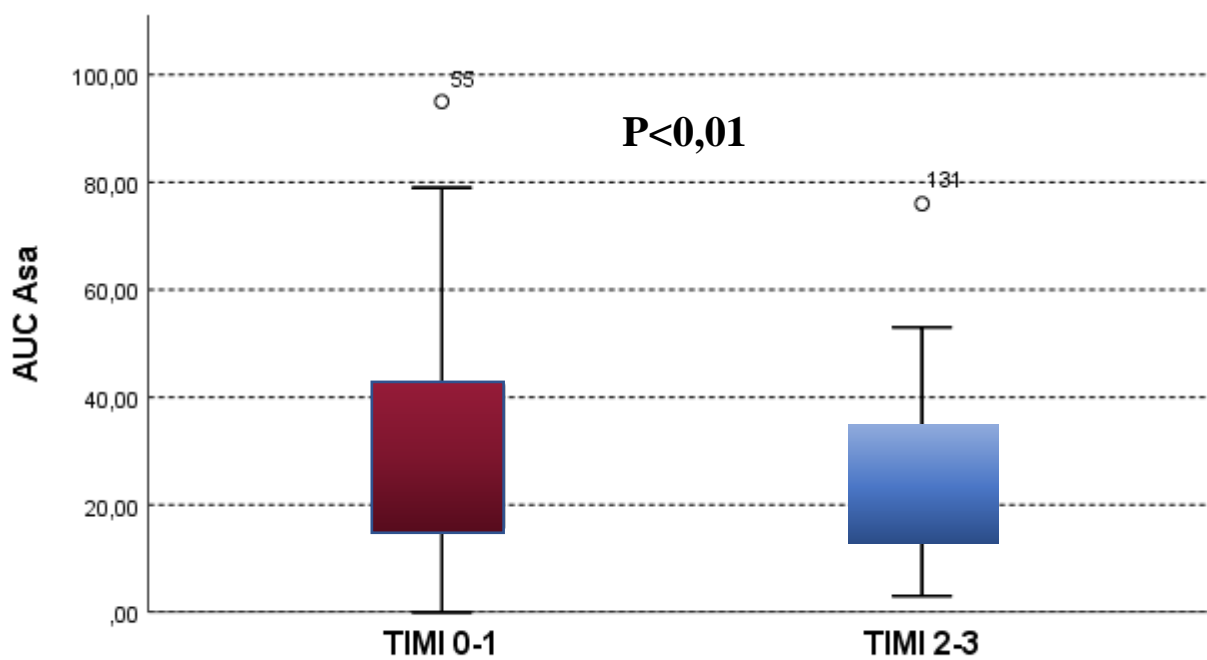


Рисунок 8 – Сравнение показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой между подгруппами пациентов с ОИМ (импедансная агрегометрия)

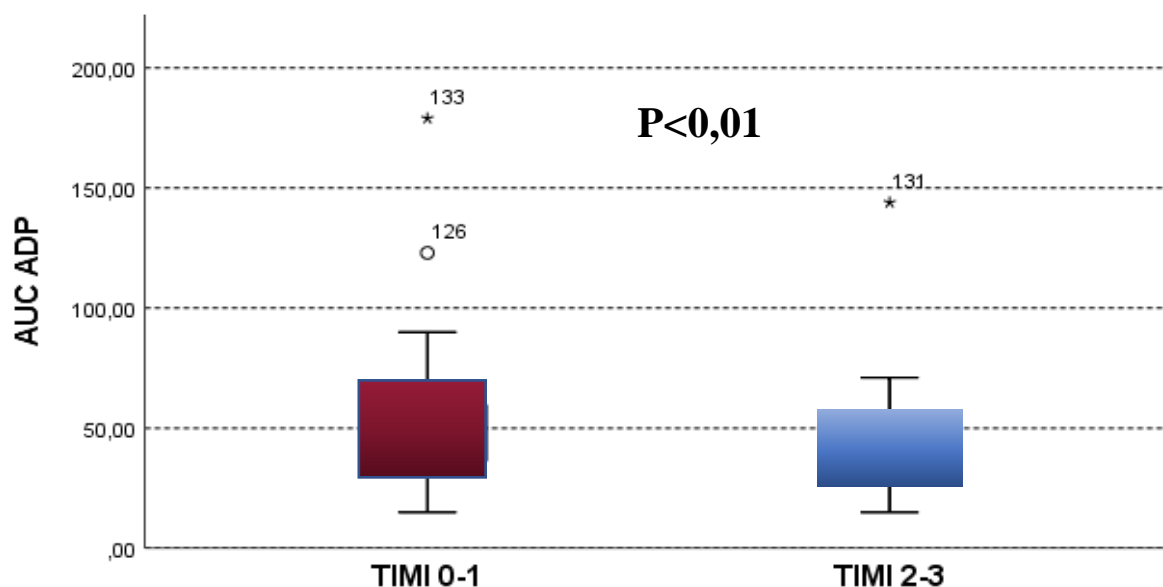


Рисунок 9 – Сравнение показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ между подгруппами пациентов с ОИМ (импедансная агрегометрия)

Помимо этого, при анализе подгруппы пациентов с ОИМпST, помимо сохранившихся вышеуказанных различий, среди пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА также отмечалась более интенсивная агрегация тромбоцитов, индуцированная пептидом, активирующим рецептор тромбина (AUC TRAP 81,5 [58,7; 97,2] vs 61,0 [50,0; 71,0],  $p=0,048$ ).

### 3.3 Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов с ОИМ

Пациенты с сохранным кровотоком по ИСА характеризовались большими значениями теста ЭЗВД (ЭЗВД, % 4,0 [1,35; 5,8] vs 6,0 [4,34; 9,5],  $p=0,012$ ) [2].

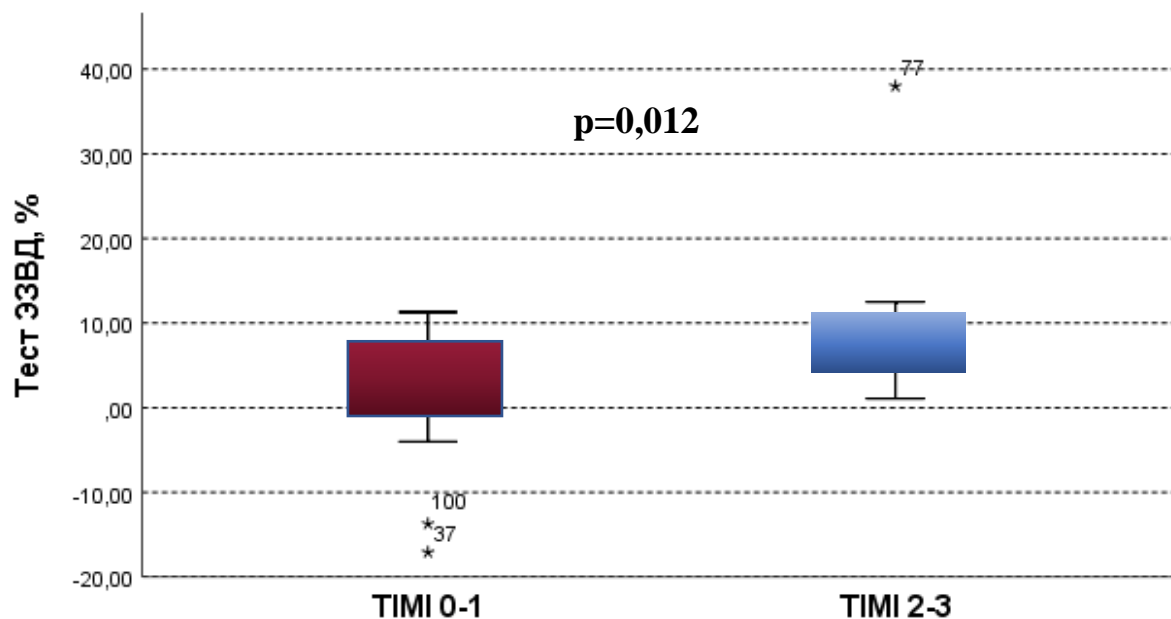


Рисунок 10 – Сравнение результатов теста ЭЗВД между подгруппами пациентов с ОИМ

### 3.4 Оценка маркеров функциональной активности эндогенного фибринолиза у пациентов с ОИМ

Между подгруппами пациентов с ОИМ не было обнаружено статистически значимых различий в активности тканевого активатора плазминогена (ТАП) и урокиназного активатора плазминогена (УАП), а также концентрации тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАИФ) и УАП (Таблица 21).

Таблица 21 – Маркеры эндогенного фибринолиза у пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 N=30	P
Активность тканевого активатора плазминогена, ЕД/мл	1,52 [1,2; 2,7] N=17	1,35 [0,5; 2,5] N=7	0,56
Концентрация тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, мкг/мл	6,41 [3,6; 9,9] N=18	3,83 [1,7; 5,5] N=7	0,15
Активность урокиназного активатора плазминогена, ЕД/мл	0,055 [0,041; 0,087] N=18	0,065 [0,048; 0,07] N=7	0,71
Концентрация урокиназного активатора плазминогена, нг/мл	1,031 [0,7; 1,5] N=18	0,88 [0,8; 1,7] N=7	0,87

### 3.5 Взаимосвязь отдельных параметров тромбообразования с кровотоком в ИСА

Значительное влияние на показатель сохранности кровотока в ИСА оказали показатели СТ и AUC Asa (Рисунок 11). Логистической регрессией была проанализирована статистически значимая взаимосвязь показателей СТ и AUC Asa с показателем кровотока TIMI. Было обнаружено, что при увеличении СТ на 1 единицу в то время, как AUC Asa константа – уменьшает вероятность обнаружения нарушенного кровотока у субъекта на 1% (95% CI [0.993; 0.999]). В то же время, при константом значении СТ увеличение AUC Asa на единицу приводит к увеличению шанса

обнаружения нарушенного кровотока на 7% (95% ДИ [0,022; 1,112]). Эта модель отличала пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА с площадью под ROC-кривой 80%. Рассчитанный моделью порог отсечения вероятности нарушенного кровотока равен 0,63 (чувствительность 76%, специфичность 71%). Модель верно определяет обнаружения окклюзирующего тромбоза в ИСА у 73% пациентов в исследуемой выборке.

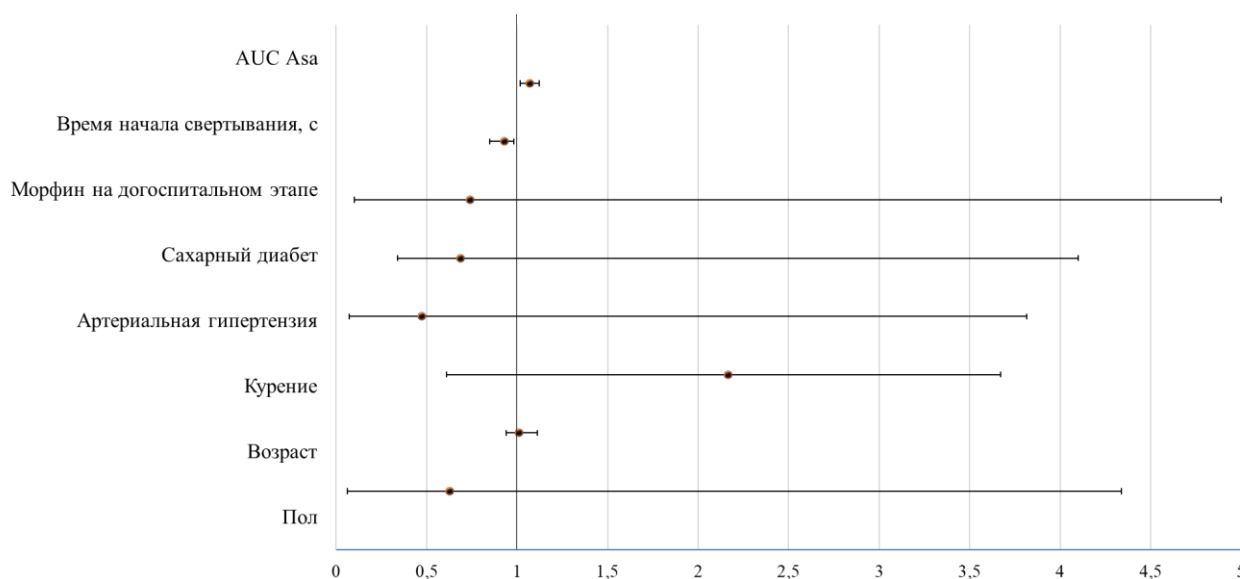


Рисунок 11 – Анализ влияния изучаемых параметров на состояние кровотока по ИСА у пациентов с ОИМ

В случае анализа подгруппы пациентов с ОИМпST прогностическая точность модели повышается: порог отсечения вероятности обнаружения нарушенного кровотока равен 0,63 (чувствительность 80%, специфичность 79%). Модель верно определяет обнаружение окклюзирующего тромбоза в ИСА у 79% субъектов в исследуемой выборке.

Примечательно, что добавление в данные модели динамики сегмента ST, которая считается маркером восстановления кровотока в ИСА, не улучшало их предсказательной точности (Рисунок 12).

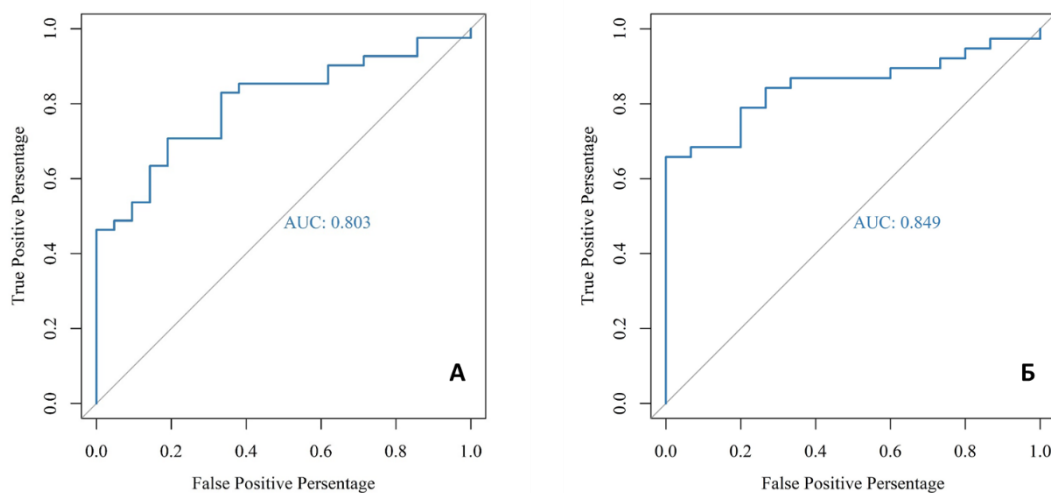


Рисунок 12 – Взаимосвязь параметров СТ и AUC Asa с состоянием кровотока по ИСА у пациентов с ОИМ (А) и подгруппы пациентов с ОИМпСТ (Б)

### 3.6 Внутригоспитальные осложнения ОИМ

Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 характеризовались более частым наступлением первичной конечной точки, являющейся совокупностью внутригоспитальных осложнений ОИМ (26 (41,3%) vs 5 (16,7%),  $p=0,015$ ) (Таблица 22).

Таблица 22 – Внутригоспитальные осложнения ОИМ

Показатель	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 0-1 N=63	Пациенты с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 N=30	p
1	2	3	4
Смерть	-	-	-
Клиническая смерть, n (%)	3 (4,0%)	2 (6,4%)	0,99
ОЛЖН, n (%)	11 (18,3%)	3 (9,7%)	0,2



Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
Интракоронарный тромбоз, инфузия блокаторов Пв/Ша тромбоцитов, n (%)	11 (18,3%)	2 (6,4%)	0,2
Искусственная вентиляция легких, n (%)	3 (5,0%)	-	-
Механическая поддержка кровообращения, n (%)	2 (3,3%)	-	-
Острый тромбоз стента, n (%)	2 (3,17%)	1 (3,2%)	0,96
АВ-блокада, ЭКС	2 (3,4%)	1 (3,2%)	0,99
Крупные кровотечения, n (%)	-	-	-
Первичная конечная точка, n (%)	26 (41,3%)	6 (19,3%)	<b>0,039</b>

### 3.7 Внегоспитальные осложнения ОИМ

Итоговому анализу течения заболевания в отдаленном периоде было доступно 58 пациентов. Нами не было обнаружено достоверных различий в частоте наступления вторичной конечной точки суммарно среди групп пациентов (Рисунок 13А). Среди доступных анализу пациентов не было зафиксировано ни одного случая большого кровотечения (BARC 3-5). Среди пациентов с кровотоком по ИСА TIMI 2-3 отмечалась достоверно большая частота развития малых кровотечений (BARC 1-3) (8,5% vs 30,4%;  $p=0,045$ ) (Таблица 23, Рисунок 13Б).

Таблица 23 – Отдаленное течение заболевания у пациентов с ОИМ

Показатель	Пациенты с кровоотком по ИСА ТІМІ 0-1 N=63	Пациенты с кровоотком по ИСА ТІМІ 2-3 N=30	p
Смерть, n (%)	1 (2,9%)	-	-
Смерть от сердечно-сосудистых причин	-	-	-
Повторный ОИМ	-	1 (4,3%)	-
Повторная экстренная реваскуляризация	4 (11,4%)	1 (4,3%)	0,32
Тромбоз стента	2 (5,7%)	-	-
Крупные кровотечения (BARC 3-5)	-	-	-
Малые кровотечения (BARC 1-2)	3 (8,5%)	7 (30,4%)	<b>0,045</b>

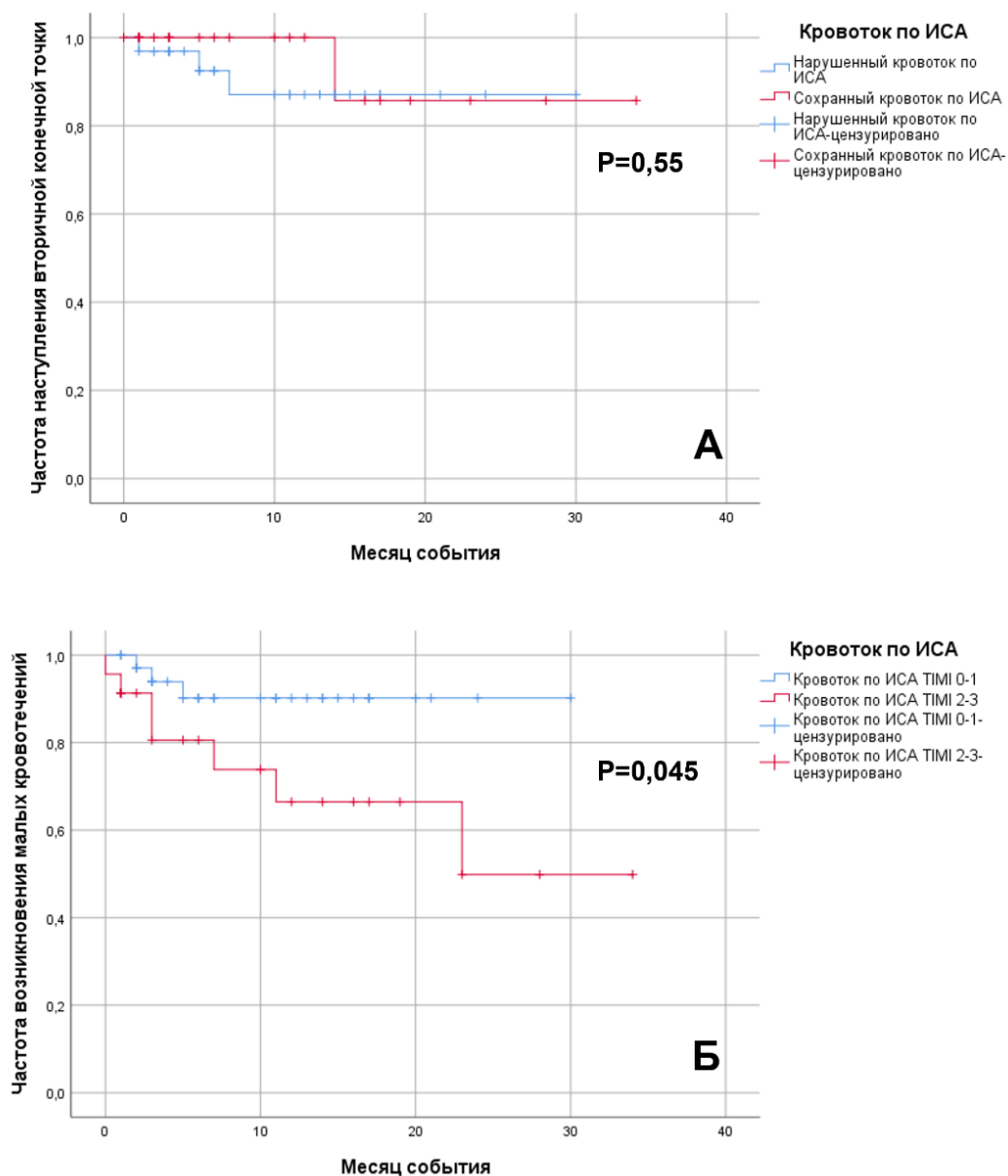


Рисунок 13 – Кривые Каплана-Майера: частота наступления вторичной конечной точки (А) и частоты возникновения малых кровотечений (Б) между подгруппами пациентов

### 3.8 Характеристика пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

#### 3.8.1 Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Основные клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Показатель	Пациенты с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	p
1	2	3	4
Возраст, года Med [Q1; Q3]	59,0 [54,0; 66,0]	62,5 [57,5; 65,0]	0,67
Мужской пол, n (%)	29 (85,3%)	13 (81,3%)	0,69
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (82,4%)	13 (81,3%)	0,92
Дислипидемия, n (%)	12 (35,3%)	6 (37,5%)	0,88
Сахарный диабет, n (%)	9 (26,5%)	2 (12,5%)	0,46
Курение, n (%)	11 (32,4%)	8 (50,0%)	0,35
Амбулаторный прием ацетилсалициловой кислоты, n (%)	28 (82,4%)	14 (87,5%)	0,49

## Продолжение таблицы 24

1	2	3	4
Амбулаторный прием бета-блокаторов, n (%)	23 (67,6%)	10 (62,5%)	0,76
Амбулаторный прием статинов, n (%)	28 (82,4%)	13 (81,3%)	0,93
Амбулаторный прием ингибитора АПФ, n (%)	24 (70,6%)	11 (68,8%)	0,89
Амбулаторный прием блокатора АТ-1 рецептора, n (%)	6 (17,6%)	4 (25,0%)	0,7

### 3.9 Оценка параметров тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде ОИМ

#### 3.9.1 Тромбодинамика

По данным тромбодинамики были обнаружены достоверно большие значения средней скорости роста сгустка у пациентов с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА в анамнезе, а также тенденция к его большему размеру (Таблица 25, Рисунок 14) [4].

Таблица 25 – Сравнение параметров тромбодинамики между подгруппами пациентов с перенесенным инфарктом миокарда

Показатель	Пациенты с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	p
1	2	3	4
Скорость роста сгустка (V), мкм/мин Med [Q1; Q3]	31,6[29,6; 35,4]	29,3 [27,1; 32,6]	<b>0,042</b>
Начальная скорость роста сгустка (Vi), мкм/мин Med [Q1; Q3]	59,6 [57,4; 63,6]	58,5 [56,0; 59,9]	0,16
Стационарная скорость роста сгустка (Vst), мкм/мин Med [Q1; Q3]	31,2 [29,6; 38,6]	32,0 [27,6; 35,9]	0,06
Задержка роста сгустка, мин Med [Q1; Q3]	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 0,95]	0,32
Время появления спонтанных сгустков (Tsp), мин Med [Q1; Q3]	42,7 [25,9; 87,6]	20,1 [20,0; 70,3]	0,17

## Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Плотность сгустка (D), Med [Q1; Q3]	28574,0 [26119,0; 30524,0]	28355,0 [23468,0; 32290,0]	0,46
Размер сгустка (CS), мкм Med [Q1; Q3]	1315,0 [1231,0; 1358,0]	1268,5 [1181,0; 1361,5]	0,07
<b>Режим фибринолиза</b>			
Med [Q1; Q3]	34,5 [27,6; 44,8]		0,86
Ожидаемое время лизиса сгустка (LTE), мин Med [IQR]	37,1 [34,2; 42,9]	42,3 [20,6; 76,4]	0,95
Динамика лизиса (LP), %/мин Med [Q1; Q3]	3,0 [2,6; 3,8]	3,8 [1,3; 3,8]	0,46
Время лизиса сгустка (CLT), мин Med [Q1; Q3]	37,7 [32,2; 45,4]	23,4 [13,1; 59,1]	0,41

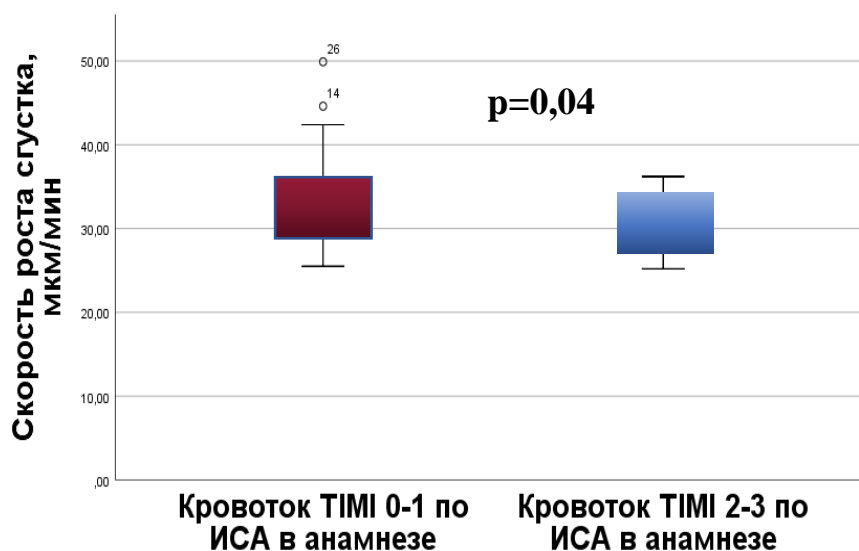


Рисунок 14 – Сравнение скорости роста сгустка между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ (тромбодинамика)

### 3.9.2 Ротационная тромбоэластометрия

По данным ротационной тромбоэластометрии не было обнаружено статистически значимых различий в параметрах тромбообразования между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение параметров ротационной тромбоэластометрии у пациентов в отдаленном периоде ОИМ

<b>Показатель</b>	<b>Пациенты с кровотоком ТІМІ 0-1 по ИСА в анамнезе N=34</b>	<b>Пациенты с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА в анамнезе N=16</b>	<b>p</b>
1	2	3	4
Время начала свертывания (СТ), с Med [Q1; Q3]	704,0 [629,0; 819,0]	782,5 [690,0; 897,0]	0,36
Время образования тромба (CFT), с Med [Q1; Q3]	231,0 [184,0; 270,0]	211,5 [160,0; 280,0]	0,9
$\alpha$ – угол, ° Med [Q1; Q3]	50,0 [46,0; 56,0]	53,5 [48,0; 60,0]	0,74
Максимальная плотность сгустка (MCF), мм Med [Q1; Q3]	56,0 [53,0; 59,0]	55,0 [51,0; 61,0]	0,97
Плотность тромба через 20 мин (A20), мин Med [Q1; Q3]	51,5 [50,0; 56,0]	53,5 [49,0; 59,0]	0,66



Продолжение таблицы 26

1	2	3	4
Плотность тромба через 30 мин (A30), мин Med [Q1; Q3]	56,0 [52,0; 60,0]	53,0 [51,0; 56,0]	0,51
Максимальный лизис (ML), % Med [Q1; Q3]	26,0 [22,0; 30,0]	24,5 [22,0; 27,0]	0,79
Индекс лизиса через 60 минут после начала (Li60), % Med [Q1; Q3]	95,0 [94,0; 97,0]	95,0 [92,5; 96,5]	0,46

### 3.9.3 Импедансная агрегометрия

Не было обнаружено достоверной разницы в показателях импедансной агрегометрии между подгруппами пациентов (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение показателей импедансной агрегометрии среди подгрупп пациентов в отдаленном периоде ОИМ

Показатель агрегации тромбоцитов	Пациенты с кровотоком TIMI 0-1 по ИСА в анамнезе N=34	Пациенты с кровотоком TIMI 2-3 по ИСА в анамнезе N=16	p
	1	2	
Индукцированная арахидоновой кислотой, AU*мин Med [IQR]	16,0 [13,5; 24,0]	14,0 [5,0; 30,0]	0,44

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
Индуцированная АДФ, AU* <sub>мин</sub> Med [IQR]	42,0 [26,0; 54,0]	37,0 [26,5; 46,5]	0,52
Индуцированная коллагеном, AU* <sub>мин</sub> Med [IQR]	23,0 [19,0; 38,0]	19,0 [19,0; 40,0]	0,84
Индуцированная TRAP-6, AU* <sub>мин</sub> Med [IQR]	77,5 [57,5; 90,0]	86,0 [70,0; 104,0]	0,35

### 3.10 Оценка функционального состояния эндотелия у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Была обнаружена тенденция к более низким значениям теста ЭЗВД у пациентов с окклюзией ИСА в отдаленном периоде заболевания (4,68 [1,35; 7,5] vs 5,17 [2,8; 7,6],  $p=0,044$ ) [4] (Рисунок 15).

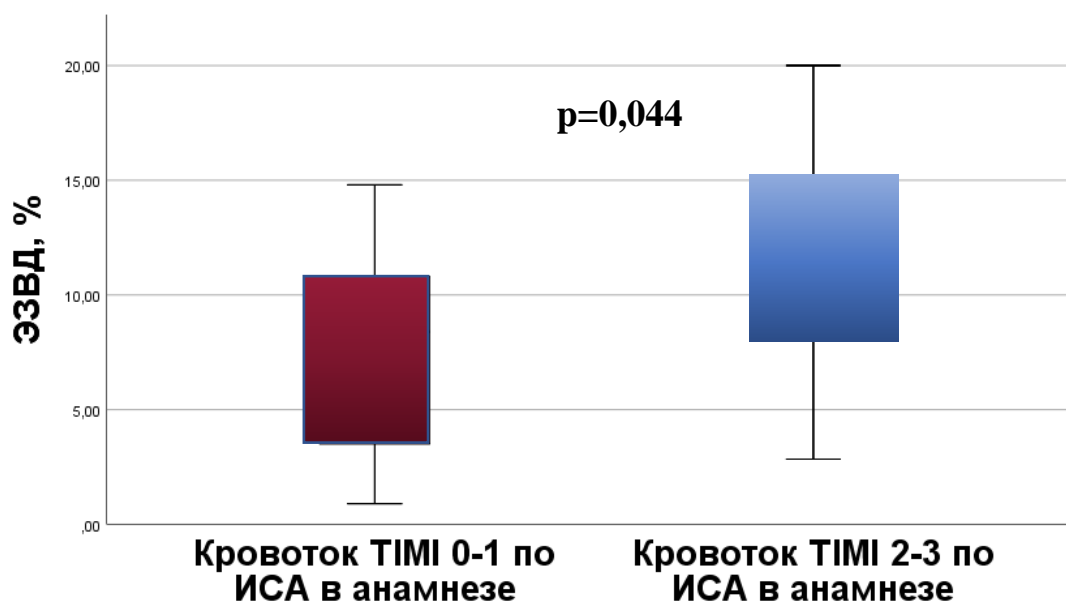


Рисунок 15 – Сравнение значений теста ЭЗВД между подгруппами пациентов в отдаленном периоде ОИМ

### 3.11 Оценка маркеров функциональной активности эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Между подгруппами пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда не было обнаружено статистически значимых различий в активности тканевого активатора плазминогена (ТАП) и урокиназного активатора плазминогена (УАП), а также концентрации тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАИФ) и УАП (Таблица 28).

Таблица 28 – Маркеры эндогенного фибринолиза у пациентов в отдаленном периоде инфаркта миокарда

<b>Показатель</b>	<b>Пациенты с кровотоком TIMI 0-1 по ИСА в анамнезе N=34</b>	<b>Пациенты с кровотоком TIMI 2-3 по ИСА в анамнезе N=16</b>	<b>p</b>
Активность тканевого активатора плазминогена, Ед/мл Med [Q1; Q3]	0,92 [0,84; 3,1]	2,37 [0,9; 4,1]	0,39
Концентрация тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, мкг/мл Med [Q1; Q3]	4,0 [0,7; 5,2]	4,7 [1,35; 9,5]	0,8
Активность урокиназного активатора плазминогена, Ед/мл Med [Q1; Q3]	0,08 [0,044; 0,15]	0,06 [0,04; 0,09]	0,44
Концентрация урокиназного активатора плазминогена, нг/мл Med [Q1; Q3]	1,0 [0,89; 1,7]	0,89 [0,68; 1,16]	0,11

## Глава 4. Обсуждение

### **4.1 Клинико-anamнестические характеристики и данные лабораторно-инструментальных методов исследования у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда в зависимости от исходного коронарного кровотока**

Еще в конце прошлого столетия было установлено, что пациенты, у которых формируется сохраненный кровоток по ИСА в ходе ОИМ, характеризуются меньшей частотой внутригоспитальных осложнений, а также более благоприятным долгосрочным течением заболевания [175]. В дальнейшем данный факт был подтвержден рядом других авторов [22, 86, 107]. В связи с этим большую важность приобретает понимание процессов, лежащих в основе формирования этого феномена.

Множество факторов оказывают влияние на состояние ИСА у пациентов с ОИМ, в том числе различные клинико-anamнестические особенности пациентов. Ранее были отмечены определенные клинические характеристики пациентов, предрасполагающие к формированию СР ИСА: более молодой возраст, отсутствие значимой коморбидности (например, сахарного диабета, ожирения) и курения в анамнезе [113, 173, 180]. Согласно данным F. Andreotti с соавт. (1996) было отмечено, что наиболее успешно тромболитическая терапия протекает у пациентов с эпизодами нестабильной стенокардии, предшествовавших ОИМ [13]. Также существуют сведения о том, что поражение правой коронарной артерии или огибающей артерии более часто ассоциировано с формированием сохраненного кровотока по ИСА, нежели поражение передней межжелудочковой артерии [113].

Согласно результатам данного исследования, не было обнаружено достоверных различий вanamнестических характеристиках между подгруппами пациентов с ОИМ в зависимости от состояния коронарного кровотока.

Отмечалась некоторая тенденция к большей частоте наличия ИМ в анамнезе среди пациентов с сохранным кровотоком по ИСА, которая, однако, не достигает статистической значимости. Данная тенденция соотносится с данными литературы, согласно которым наличие ИМ в анамнезе или эпизодов нестабильной стенокардии может способствовать формированию сохранного кровотока в ходе индексного события [13].

Исследуемые подгруппы пациентов с ОИМ также не различались в амбулаторной терапии и терапией на догоспитальном этапе. Наиболее часто используемым блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов на госпитальном этапе являлся тикагрелор, использованный в 79,7% случаев пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА и у 88,5% с сохранным кровотоком. Пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА имели тенденцию к более частому сохранению ангинозных болей при поступлении в стационар, что может быть объяснено большей зоной ишемии миокарда у данной подгруппы.

Согласно данным лабораторных методов исследования, пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА характеризовались достоверно большим содержанием лейкоцитов по сравнению с пациентами с сохранным кровотоком, что также является следствием большей зоны инфаркта у данной подгруппы. Помимо этого, пациенты с сохранным кровотоком по ИСА характеризовались большей резольвцией сегмента ST ЭКГ, что является общепризнанным критерием СР ИСА [20].

Также не было обнаружено различий в каких-либо госпитальных особенностях обследования и лечения пациентов с ОИМ (времена «боль-баллон» и «дверь-баллон», ИСА и т. д.).

Схожая картина наблюдалась и у пациентов в отдаленном периоде ИМ: среди подгрупп пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА во время индексного события и кровотоком ТИМІ 2-3 не отмечалось достоверных различий в клиничко-анамнестических характеристиках пациентов. В отдаленном периоде ИМ у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА в анамнезе отмечаются более низкие значения ФВ ЛЖ, что объясняется большей областью некроза миокарда во время

индексного события у данной подгруппы пациентов. Также в литературе имеются сведения о связи эндотелиальной дисфункции с развитием ремоделирования миокарда и апоптозом кардиомиоцитов, что ведет к прогрессированию сердечной недостаточности, что также может служить одним из объяснений наблюдаемого феномена [111].

#### **4.2 Тромбообразование и эндогенный фибринолиз у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда**

Формирование интракоронарного тромбоза в ходе ОИМ неразрывно связано с функциональной активностью плазменного гемостаза и ЭФ, а также реактивностью тромбоцитов [1, 102].

Наиболее классической концепцией формирования сохранного кровотока по ИСА в ходе ОИМ является высокая функциональная активность фибринолитической системы [157]. Повышенная активность ЭФ у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА была продемонстрирована ранее в нескольких крупных исследованиях [149, 159]. Также данный феномен был иллюстрирован нами ранее [6, 87]. Помимо этого, имеются сведения о большей реактивности тромбоцитов у пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА [30, 52, 53, 91, 115, 116, 151].

В настоящем исследовании пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА характеризовались более интенсивным тромбообразованием *in vitro*: по данным ротационной тромбоэластометрии у данной подгруппы пациентов отмечались меньшее время начала свертывания крови, больший размер тромба на различных временных этапах эксперимента, а также его большая плотность. Более того, подобные закономерности сохраняются и в отдаленный период (24-36 месяцев) ОИМ [4, 51, 89]. Примечательно, что по результатам теста тромбодинамики не было обнаружено каких-либо достоверных различий в параметрах тромбообразования между исследуемыми подгруппами. В чем причина

подобного явления? По всей видимости, ответ кроется в различии методик: в то время как для проведения ротационной тромбоэластометрии используется цельная кровь, для проведения тромбодинамики необходимо приготовление плазмы, бедной тромбоцитами. По всей видимости, наличие или отсутствие тромбоцитов в эксперименте может обуславливать полученные различия.

Интересными представляются полученные результаты о большей реактивности тромбоцитов у пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА: у данной подгруппы отмечались более высокие значения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой и АДФ. Примечательно, что при анализе подгруппы пациентов с ОИМпСТ, помимо сохранившихся вышеуказанных различий, среди пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА также отмечалась более интенсивная агрегация тромбоцитов, индуцированная пептидом-6, активирующим рецептор тромбина.

Учитывая более высокую реактивность тромбоцитов у пациентов с нарушенным кровотоком по ИСА, целесообразным представляется изучение вопроса о возможности эскалации антитромбоцитарной терапии у данной подгруппы пациентов непосредственно при проведении ЧКВ (например, инфузии блокаторов П<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов). Также следует отметить, что в настоящее время в г. Москва большинство пациентов с ОИМпСТ получают нагрузочную дозировку мощного блокатора P2Y12-рецепторов (тикагрелор или прасугрель) непосредственно в стационаре, в то время как на догоспитальном этапе назначается преимущественно клопидогрель. В связи с этим встает вопрос о возможности назначения мощного блокатора P2Y12-рецепторов тромбоцитов непосредственно на догоспитальном этапе, что, в теории, может повлиять на состояние кровотока в ИСА и течение заболевания.

Нами также была отмечена большая активность ЭФ у пациентов с сохранным кровотоком по ИСА, что соотносится с данными литературы. Таким образом, состояние кровотока по ИСА в остром периоде заболевания напрямую связано с реактивностью тромбоцитов и функциональной активностью ЭФ. Следует отметить, что в данном исследовании не было получено достоверных

различий в активности ТАП и УАП, а также концентрации ТАИФ, что, по всей видимости, обусловлено малой мощностью исследования.

Интересными являются полученные данные о более активном тромбообразовании в отдаленном периоде ИМ у пациентов с кровотоком ТИМІ 0-1 по ИСА [5, 90]. Также имеется тенденция к большему размеру сгустка у данной подгруппы пациентов. В литературе имеются данные о различиях в микроструктуре тромба у пациентов со стабильной ИБС и здоровых добровольцев. Согласно данным А. Sabra с соавт. (2017), параметров размера или плотности сгустка могут быть использованы в качестве предиктора развития различных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [135]. По всей видимости, размер и плотность сгустка обусловлены в первую очередь различной концентрацией тромбина в крови, под влиянием которого идет образование разных по толщине волокон фибрина, а также синтез фибрин-стабилизирующего фактора.

#### **4.3 Функциональная активность эндотелия у пациентов в остром и отдаленном периоде инфаркта миокарда**

Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе атеросклероза [70]. Ранее Р. Zamani со соавт. (2013) продемонстрировали взаимосвязь функциональной активности эндотелия с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с ОИМпСТ [182]. Существуют сведения о том, что тромбы, подвергаясь неполному лизису, в дальнейшем подвергаются ретракции и становятся более устойчивыми к действию фибринолитической системы [92, 137]. А.И. Калинской с соавт. (2011) было продемонстрировано, что результаты теста ЭЗВД являются предиктором успешности тромболитической терапии у пациентов с ОИМпСТ [3].

Согласно результатам настоящего исследования, пациенты с сохранным кровотоком по ИСА характеризовались большими значениями теста ЭЗВД,



свидетельствующими о более сохранной функции эндотелия у данной подгруппы. Нами впервые продемонстрировано, что подобные различия между подгруппами сохраняются даже спустя несколько лет после развития ОИМ. Учитывая важную роль эндотелия в функционировании системы гемостаза, различия в его функциональном состоянии, могут, по всей видимости, служить предпосылкой для формирования кровотока ТІМІ 2-3 по ИСА.

#### **4.4. Предикторы состояния коронарного кровотока по инфаркт-связанной артерии**

Возможно ли однозначно считать резольцию сегмента ST на ЭКГ предиктором сохранного кровотока по ИСА? Согласно мнению Bergmark с соавт., резольция сегмента ST на ЭКГ вкупе с клиническими признаками (уменьшение ангинозных болей) позволяет с высокой долей вероятности говорить о сохранном кровотоке по ИСА [20]. С другой стороны, существует мнение, что у части пациентов существуют различные электрохимические детерминанты ишемической депрессии сегмента ST, не приводящие к реальному улучшению кровотока по ИСА [40].

Нами впервые было показано, что использование сочетания двух прикроватных методик оценки гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой; время начала свертывания крови по данным ротационной тромбоэластометрии) позволяют с высокой долей вероятности оценить состояние кровотока по ИСА [2]. Интересно, что данные параметры оценивают степень нарушения кровотока по ИСА без учета динамики сегмента ST на ЭКГ: добавление динамики сегмента ST не увеличивает чувствительность и специфичность данной модели. Полученные результаты позволяют выделить пациентов, у которых с высокой долей вероятности имеется окклюзия ИСА. Прежде всего, это может иметь значение для скорости реваскуляризации миокарда у пациентов с ОИМбпST, так как согласно

современным рекомендациям, она может быть отложена вплоть до 24 часов от момента поступления в стационар [39].

#### **4.5 Внутригоспитальные и внегоспитальные осложнения у пациентов с инфарктом миокарда**

Состояние кровотока в ИСА напрямую связано с течением заболевания. Ранее в литературе было описано меньшее количество внутригоспитальных осложнений у пациентов с кровотоком TIMI 2-3 по ИСА [161]. Недавнее рандомизированное исследование TRANSIENT продемонстрировало безопасность использования стратегии отложенной реваскуляризации у пациентов с полной резолуцией сегмента ST на догоспитальном этапе, что, в конечном счете, не влияет на размер зоны некроза и частоту наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной группы пациентов [86, 107].

Результаты нашего исследования также согласуются с прошлыми работами: пациенты с нарушенным кровотоком по ИСА чаще сталкивались с различными внутригоспитальными осложнениями ОИМ, что, в числе прочего, может быть объяснено более интенсивным тромбообразованием у данной подгруппы пациентов.

При анализе отдаленного течения ИМ было отмечено достоверно большее количество малых кровотечений у пациентов с кровотоком TIMI 2-3 по ИСА в острой фазе заболевания. Данные пациенты характеризуются менее интенсивным тромбообразованием, что может обуславливать их большую склонность к геморрагическим событиям на фоне антитромбоцитарной терапии. Подобные пациенты нуждаются в более тщательном контроле за геморрагическими осложнениями, а, возможно, и в деэскалации антиагрегантной терапии, эффективность и безопасность которой была

продемонстрирована в ряде рандомизированных клинических исследований [145, 146].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует различия в функционировании системы гемостаза, агрегации тромбоцитов, ЭФ, а также функциональной активности эндотелия у пациентов с ОИМ в зависимости от кровотока по ИСА. Пациенты с кровотоком ТІМІ 0-1 характеризуются более интенсивным тромбообразованием, меньшей активностью ЭФ и более низкими значениями теста ЭЗВД, что может обуславливать более высокую частоту развитий внутригоспитальных осложнения заболевания у данной подгруппы пациентов. Нами впервые продемонстрировано, что вышеуказанные особенности в функционировании системы гемостаза сохраняются между подгруппами пациентов даже спустя несколько лет после индексного события.

Интересными представляются полученные результаты о возможности использования сочетания показателей времени начала свертывания крови и агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, позволяющих с высокой долей точности судить о состоянии кровотока в ИСА. Данный подход позволяет выделить пациентов, у которых с высокой долей вероятности имеется окклюзия ИСА, что, в первую очередь, представляется особенно важным у пациентов с ОИМбпST.

Помимо этого, при анализе отдаленного периода заболевания была отмечена более высокая частота геморрагических осложнений у пациентов с кровотоком ТІМІ 2-3 по ИСА во время индексного события. Одной из возможных предпосылок данного феномена может являться более низкая реактивность тромбоцитов у данной подгруппы пациентов, зафиксированная в острейший период ИМ. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие ответить на вопрос о возможной целесообразности деэскалации антиагрегантной терапии в отдаленном периоде заболевания у данной подгруппы пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более интенсивными процессами тромбообразования (более коротким временем начала свертывания крови, большим размером тромба и его плотностью) и агрегации тромбоцитов (индуцированной арахидоновой кислотой и АДФ) по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

2. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

3. Совместное использование двух прикроватных методик оценки гемостаза (агрегация тромбоцитов, индуцированная арахидоновой кислотой и время начала свертывания крови) позволяют с высокой долей вероятности (чувствительность 76%, специфичность 71%) оценить состояние кровотока в инфаркт-связанной артерии независимо от наличия подъема сегмента ST на электрокардиограмме.

4. Пациенты с инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии во время индексного события в отдаленном периоде заболевания характеризуются более интенсивным тромбообразованием (скоростью роста сгустка) и меньшей функциональной активностью эндотелия по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

5. Пациенты с острым инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 0-1 по инфаркт-связанной артерии характеризуются более высокой частотой наступления первичной конечной точки, являющейся совокупностью внутригоспитальных осложнений заболевания, по сравнению с пациентами с кровотоком ТИМІ 2-3.

6. У пациентов с инфарктом миокарда и кровотоком ТИМІ 2-3 в инфаркт-связанной артерии отмечается более высокая частота развития геморрагических

осложнений в отдаленный период по сравнению с пациентами с кровотоком ТІМІ 0-1 в инфаркт-связанной артерии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Использование комбинации параметров оценки гемостаза (времени начала свертывания крови и агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой) в остром периоде инфаркта миокарда позволяет выделить группу пациентов с окклюзированной инфаркт-связанной артерией, которым целесообразно проведение более быстрой реваскуляризации миокарда.

2. Комплексная оценка параметров гемостаза в остром периоде инфаркта миокарда может использоваться для прогнозирования течения заболевания, а также для выделения группы пациентов, которые могут иметь преимущество от деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии в отдаленном периоде заболевания.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Необходимо проведение более крупных исследований, касаемых возможности применения комбинации ротационной тромбоэластометрии и импедансной агрегометрии для прогнозирования состояния кровотока в инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда.

2. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для оценки возможности проведения деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от параметров гемостаза в острый период инфаркта миокарда



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Духин, О. А. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений / О. А. Духин, А. И. Калинская, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 3. – С. 73–81.

2. Духин, О. А. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда / О. А. Духин, А. И. Калинская, Г. И. Русакович, А. С. Анисимова, Ю. Э. Нетылько, П. А. Поляков, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 7. – С. 31–37.

3. Калинская, А. И. Прогнозирование эффективности тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью теста эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии / А. И. Калинская, И. Л. Уразовская, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Креативная кардиология. – 2011. – Т. 5. – № 2. – С. 42–45.

4. Калинская, А. И. Тромбообразование и эндогенный фибринолиз в отдаленном периоде инфаркта миокарда / А. И. Калинская, О. А. Духин, Х. М. Ужахова, А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева // Kreat. Kardiol. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 24–34.

5. Пинегина, Н. В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы в патогенезе острого коронарного синдрома. Часть 2 / Н. В. Пинегина // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 201–209.

6. Саввинова, П. П. Взаимосвязь данных коронарографии и лабораторных параметров образования и лизиса тромба у больных с острым коронарным синдромом / П. П. Саввинова, А. И. Калинская, В. Н. Манчуров, К. В. Анисимов, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – Т. 6. – № 3. – С. 207–213.

7. Струкова, С. М. Основы физиологии гемостаза / С. М. Струкова. – 2-е изд. переработанное и дополненное.– Москва: издательство МГУ, 2013. – 186 с.

8. Уразовская, И. Л. Влияние состояния эндотелия на возможность спонтанного тромболизиса у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. Л. Уразовская, Д. В. Скрышник, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор // Креативная кардиология. – 2008. – Т. 2. – № 1. – С. 36–38.

9. Abbate, A. Widespread myocardial inflammation and infarct-related artery patency / A. Abbate, E. Bonanno, A. Mauriello, R. Bussani, G. G. L. Biondi-Zoccai, G. Liuzzo, A. M. Leone, F. Silvestri, A. Dobrina, F. Baldi, F. Pandolfi, L. M. Biasucci, A. Baldi, L. G. Spagnoli, F. Crea // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – No. 1. – P. 46–50.

10. Acet, H. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myocardial infarction: Platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio / H. Acet, F. Ertaş, M. A. Akıl, F. Özyurtlu, A. Yıldız, N. Polat, M. Z. Bilik, M. Aydın, M. Oylumlu, H. Kaya, M. Yüksel, A. Akyüz, H. Ayçiçek, S. Alan, N. Toprak // *Anatol. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 15. – No. 8. – P. 648–656.

11. Alabas, O. A. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842 897 Europeans / O. A. Alabas, T. Jernberg, M. Pujades-Rodriguez, M. J. Rutherford, R. M. West, M. Hall, A. Timmis, B. Lindahl, K. A. A. Fox, H. Hemingway, Ch. P. Gale // *Cardiovasc. Res.* – 2020. – Vol. 116. – No. 1. – P. 149–157.

12. Allahverdian, S. Smooth Muscle Cell-Proteoglycan-Lipoprotein Interactions as Drivers of Atherosclerosis / S. Allahverdian, C. Ortega, G. A. Francis // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 270. – P. 335–358.

13. Andreotti, F. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction / F. Andreotti, V. Pasceri, D. R. Hackett, G. J. Davies, A. W. Haider, A. Maseri // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – No. 1. – P. 7–12.

14. Appleby, M. A. Importance of the TIMI frame count: Implications for future trials / M. A. Appleby, A. D. Michaels, M. Chen, C. G. Michael // *Curr. Control. Trials Cardiovasc. Med.* – 2000. – Vol. 1. – No. 1. – P. 31–34.

15. Aradi, D. Optimizing P2Y<sub>12</sub> receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel / D. Aradi, A. Torniyos, T. Pintér, A. Vorobcsuk, A. Kónyi, J. Faluközy, G. Veress, B. Magyari, I. G. Horváth, A. Komócsi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – No. 11. – P. 1061–1070.

16. Attanasio, M. Residual thrombin potential predicts cardiovascular death in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention / M. Attanasio, R. Marcucci, A. M. Gori, R. Panizza, S. Valente, D. Balzi, A. Barchielli, N. Carrabba, R. Valenti, D. Antonucci, R. Abbate, G. F. Gensini // *Thromb. Res.* – 2016. – Vol. 147. – P. 52–57.

17. Baaney, K. R. Spontaneous reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: Comparison of angiographic and electrocardiographic assessments / K. R. Baaney, Y. Fu, G. S. Wagner, S. G. Goodman, A. Ross, Ch. B. Granger, Fr. Van de Werf, P. W. Armstrong, ASSENT 4 PCI Investigators // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156. – No. 2. – P. 248–255.

18. Balandina, A. N. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment / A. N. Balandina, I. I. Serebriyskiy, A. V. Poletaev, D. M. Polokhov, M. A. Gracheva, E. M. Koltsova, D. M. Vardanyan, I. A. Taranenko, A. Yu. Krylov, E. S. Urnova, K. V. Lobastov, A. V. Chernyakov, E. M. Shulutko, A. P. Momot, A. M. Shulutko, F. I. Ataulakhanov // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – No. 6. – P. e0199900.

19. Bentzon, J. F. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – No. 12. – P. 1852–1866.

20. Bergmark, B. A. Transient ST-segment myocardial infarction: A new category of high risk acute coronary syndrome? / B. A. Bergmark, D. P. Faxon // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – No. 3. – P. 292–294.

21. Bledzka, K. Integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  / K. Bledzka, J. Qin, E. F. Plow / A. D. Michelson (ed.) Platelets. – San Diego, CA: Elsevier Science, 2019. – P. 227–241.

22. Blondheim, D. S. Characteristics, Management, and Outcome of Transient ST-elevation Versus Persistent ST-elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction / D. S. Blondheim, M. Kleiner-Shochat, A. Asif, M. Kazatsker, A. Frimerman, R. Abu-Fanne, E. Neiman, M. Barel, Y. Levy, N. Amsalem, A. Shotan, S. R. Meisel // Am. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 121. – No. 12. – P. 1449–1455.

23. Bonello, L. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study / L. Bonello, L. Camoin-Jau, S. Arques, Ch. Boyer, D. Panagides, O. Wittenberg, M.-C. Simeoni, P. Barragan, F. Dignat-George, F. Paganelli // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – No. 14. – P. 1404–1411.

24. Bonello, L. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis / L. Bonello, L. Camoin-Jau, S. Armero, O. Com, S. Arques, C. Burignat-Bonello, M.-P. Giacomoni, R. Bonello, F. Collet, Ph. Rossi, P. Barragan, F. Dignat-George, F. Paganelli // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – No. 1. – P. 5–10.

25. Börekçi, A. Oxidative stress and spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / A. Börekçi, M. Gür, C. Türkoğlu, Ş. Selek, A. O. Baykan, T. Şeker, H. Harbalıoğlu, B. Özaltun, İ. Makça, N. Aksoy, Y. Gözükara, M. Çaylı // Clin. Appl. Thromb. – 2016a. – Vol. 22. – No. 2. – P. 171–177.

26. Börekçi, A. Oxidative Stress and Spontaneous Reperfusion of Infarct-Related Artery in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Abdurr A. Börekçi, M. Gür, C. Türkoğlu, Ş. Selek, A. O. Baykan, T. Şeker, H. Harbalıoğlu, B. Özaltun, İ. Makça, N. Aksoy, Y. Gözükara, M. Çaylı // Clin. Appl. Thromb. – 2016b. – Vol. 22. – No. 2. – P. 171–177.

27. Borissoff, J. I. Is thrombin a key player in the «coagulation-atherogenesis» maze? / J. I. Borissoff, H. M. H. Spronk, S. Heeneman, H. ten Cate // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 82. – No. 3. – P. 392–403.

28. Borissoff, J. I. Accelerated In Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis / J. I. Borissoff, I. A. Joosen, M. O. Versteyleen, H. M. Spronk, H. ten Cate, L. Hofstra // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5. – No. 12. – P. 1201–1210.

29. Brækkan, S. K. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: The Tromsø study / S. K. Brækkan, E. B. Mathiesen, I. Njølstad, T. Wilsgaard, J. Størmer, J. B. Hansen // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – No. 1. – P. 157–162.

30. Breet, N. J. The relationship between platelet reactivity and infarct-related artery patency in patients presenting with a st-elevation myocardial infarction / N. J. Breet, J. W. van Werkum, H. J. Bouman, J. C. Kelder, C. M. Hackeng, J. M. ten Berg // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 106. – No. 2. – P. 331–336.

31. Burzynski, L. C. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1 $\alpha$  by Thrombin / L. C. Burzynski, M. Humphry, K. Pyrillou, K. A. Wiggins, J. N. E. Chan, N. Figg, L. L. Kitt, C. Summers, K. C. Tatham, P. B. Martin, M. R. Bennett, M. C. H. Clarke // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50. – No. 4. – P. 1033–1042.e6.

32. Cagliyan, C. E. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction / C. E. Cagliyan, O. O. Yuregir, M. Balli, K. Tekin, R. E. Akilli, S. T. Bozdogan, S. Turkmen, A. Deniz, O. A. Baykan, H. Aslan, M. Cayli // *Coron. Artery Dis.* – 2013. – Vol. 24. – No. 3. – P. 196–200.

33. Candia, E. De. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history / E. De. Candia // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – No. 3. – P. 250–256.

34. Cattaneo, M. The platelet P2 receptors / M. Cattaneo / A. D. Michelson (ed.) *Platelets.* – San Diego, CA: Elsevier Science, 2019. – P. 259–277.

35. Cayla, G. 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 / G. Cayla, Th. Cuisset, J. Silvain, F. Leclercq, S. Manzo-Silberman, Ch. Saint-Etienne, N. Delarche, A. Bellemain-Appaix, G. Range, R. E. Mahmoud, D. Carrié, L. Belle, G. Souteyrand, P. Aubry, P. Sabouret, X. H. du Fretay, F. Beygui, J.-L. Bonnet, B. Lattuca, Ch. Pouillot, O. Varenne, Z. Boueri, E. Van Belle, P. Henry, P. Motreff, S. Elhadad, J.-E. Salem, J. Abtan, H. Rousseau, J.-Ph. Collet, E. Vicaut, G. Montalescot, ANTARCTIC investigators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – No. 10055. – P. 2015–2022.

36. Chu, S. G. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis / S. G. Chu, R. C. Becker, P. B. Berger, D. L. Bhatt, J. W. Eikelboom, B. Konkle, E. R. Mohler, M. P. Reilly, J. S. Berger // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – No. 1. – P. 148–156.

37. Collet, J.-P. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting / J.-Ph. Collet, Th. Cuisset, G. Rangé, G. Cayla, S. Elhadad, Ch. Pouillot, P. Henry, P. Motreff, D. Carrié, Z. Boueri, L. Belle, E. Van Belle, H. Rousseau, P. Aubry, J. Monségu, P. Sabouret, S. A. O'Connor, J. Abtan, M. Kerneis, Ch. Saint-Etienne, O. Barthélémy, F. Beygui, J. Silvain, E. Vicaut, G. Montalescot, ARCTIC Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – No. 22. – P. 2100–2109.

38. Collet, J.-P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, Ch. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, Ju. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, O. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, ESC Scientific Document Group // *Eur. Heart J.* – 2020.

39. Collet, J.-P. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, Ch. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, Ju. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, O. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, ESC Scientific Document Group // *Eur. Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – No. 14. – P. 1289–1367.

40. Coronel, R. Transient ST-segment elevation and coronary flow / R. Coronel, J. R. De Groot, J. J. Piek // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – No. 29.

41. Cox, D. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation / D. Cox, S. W. Kerrigan, S. P. Watson // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9. – No. 6. – P. 1097–1107.

42. Crea, F. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment / F. Crea, P. Libby // *Circulation.* – 2017. – Vol. 136. – No. 12. – P. 1155–1166.

43. D’Atri, L. P. Platelet toll-like receptors in thromboinflammation / L. P. D’Atri, M. Schattner // *Front. Biosci.* – 2017. – Vol. 22. – No. 11. – P. 1867–1883.

44. Dagdelen, S. The effect of lipoprotein-a on thrombolytic therapy and spontaneous reperfusion in acute myocardial infarction. A comparative study / S. Dagdelen, N. Eren, I. Akdemir, H. Karabulut, M. Ergelen, N. Caglar // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol. 21. – No. 4. – P. 384–389.

45. Davì, G. Platelet Activation and Atherothrombosis / G. Davì, C. Patrono // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – No. 24. – P. 2482–2494.

46. Davie, E. W. An overview of the structure and function of thrombin / E. W. Davie, J. D. Kulman // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – Vol. 32. – No. SUPPL. 1. – P. 3–15.

47. DeWood, M. A. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction / M. A. DeWood, J. Spores, R. Notske, L. T. Mouser, R. Burroughs, M. S. Golden, H. T. Lang // *N. Engl. J. Med.* – 1980. – Vol. 303. – No. 16. – P. 897–902.

48. Díez-Delhoyo, F. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction: The FISIOIAM study / F. Díez-Delhoyo, E. Gutiérrez-Ibañes, R. Sanz-Ruiz, M. E. Vázquez-Álvarez, H. G. Saldívar, A. R. Juárez, F. Sarnago, M. Martínez-Sellés, J. Bermejo, J. Soriano, J. Elízaga, F. Fernández-Avilés // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12. – No. 2.

49. Doğan, M. Can admission neutrophil to lymphocyte ratio predict infarct-related artery patency in ST-segment elevation myocardial infarction / M. Doğan, A. Akyel, M. Bilgin, M. Erat, T. Çimen, H. Sunman, T. H. Efe, S. Açikel, E. Yeter // *Clin. Appl. Thromb.* – 2015. – Vol. 21. – No. 2. – P. 172–176.

50. Duarte, R. C. F. Thrombin generation assays for global evaluation of the hemostatic system: perspectives and limitations / R. C. F. Duarte, C. N. Ferreira, D. R. A. Rios, H. J. D. Reis, M. das Graças Carvalho // *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* – 2017. – Vol. 39. – No. 3. – P. 259.

51. Dukhin, O. Clot formation and endogenous fibrinolysis in ACS patients compared to patients with a history of ST elevation myocardial infarction / O. Dukhin, A. Kalinskaya, H. Uzhakhova, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 315. – P. e233.

52. Dukhin, O. Peculiarities of clotting and endogenous fibrinolysis in patients with a history of spontaneous reperfusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, H. Uzhakhova, A. Shpektor, H. Vasilieva // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care.* – 2020. – Vol. 9. – Iss. 2\_suppl. – P. 1–196.

53. Dukhin, O. Enhanced plasma coagulation and platelet aggregation in patients with occlusion of infarct-related artery / O. Dukhin, A. Kalinskaya, E. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis.* – 2021. – Vol. 331. – P. e227.

54. Elbasan, Z. Association of mean platelet volume and pre- and postinterventional flow with infarct-related artery in ST-segment elevation myocardial infarction / Z. Elbasan, M. Gür, D. Y. Sahin, O. Kuloglu, Y. K. Icen, C. Turkoglu, B. Ozkan, O. K. Uysal, G. Y. Kalkan, M. Cayli // *Angiology.* – 2013. – Vol. 64. – No. 6. – P. 440–446.



55. Estévez-Loureiro, R. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / R. Estévez-Loureiro, J. Salgado-Fernández, R. Marzoa-Rivas, E. Barge-Caballero, A. Pérez-Pérez, V. Noriega-Concepción, R. Calviño-Santos, J. M. Vázquez-Rodríguez, N. Vázquez-González, A. Castro-Beiras, J. C. Kaski // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 124. – No. 5. – P. 536–540.

56. Fang, X. Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line / X. Fang, R. Liao, Y. Yu, J. Li, Z. Guo, T. Zhu // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019.

57. Farag, M. Morphine Analgesia Pre-PPCI Is Associated with Prothrombotic State, Reduced Spontaneous Reperfusion and Greater Infarct Size / M. Farag, N. Spinthakis, M. Srinivasan, K. Sullivan, D. Wellsted, D. A. Gorog // *Thromb. Haemost.* – 2018. – Vol. 118. – No. 3. – P. 601–612.

58. Farag, M. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: The RISK PPCI study / M. Farag, N. Spinthakis, Y. X. Gue, M. Srinivasan, K. Sullivan, D. Wellsted, D. A. Gorog // *Eur. Heart J.* – 2019a. – Vol. 40. – No. 3. – P. 295–305.

59. Farag, M. Impaired endogenous fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention is a predictor of recurrent cardiovascular events: The RISK PPCI study / M. Farag, N. Spinthakis, Y. X. Gue, M. Srinivasan, K. Sullivan, D. Wellsted, D. A. Gorog // *Eur. Heart J.* – 2019b. – Vol. 40. – No. 3. – P. 295–305.

60. Fefer, P. Outcomes of Patients Presenting With Clinical Indices of Spontaneous Reperfusion in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Deferred Angiography / P. Fefer, R. Beigel, S. Atar, D. Aronson, A. Pollak, D. Zahger, E. Asher, Z. Iakobishvili, N. Shlomo, R. Alcalai, M. Einhorn-Cohen, A. Segev, I. Goldenberg, Sh. Matetzky, ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey) Study Group // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017a. – Vol. 6. – No. 7. – P. e004552.

61. Fefer, P. Outcomes of Patients Presenting With Clinical Indices of Spontaneous Reperfusion in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Deferred Angiography / P. Fefer, R. Beigel, S. Atar, D. Aronson, A. Pollak, D. Zahger, E. Asher, Z. Iakobishvili, N. Shlomo, R. Alcalai, M. Einhorn-Cohen, A. Segev, I. Goldenberg, Sh. Matetzky, ACSIS (Acute Coronary Syndrome Israeli Survey) Study Group // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017b. – Vol. 6. – No. 7. – P. e004552.

62. Filkova, A. A. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: Mechanisms and potential value / A. A. Filkova, M. Panteleev, A. N. Sveshnikova // *Pediatr. Hematol. Immunopathol.* – 2019. – Vol. 18. – No. 3. – P. 120–129.

63. Franchi, F. Pharmacodynamic effects of vorapaxar in prior myocardial infarction patients treated with potent oral p2y12 receptor inhibitors with and without aspirin: Results of the vora-pratic study / F. Franchi, F. Rollini, G. Faz, J. R. Rivas, A. Rivas, M. Agarwal, M. Briceno, M. Wali, A. Nawaz, G. Silva, Z. Shaikh, N. Maaliki, K. Fahmi, L. Been, A. M. Pineda, S. Suryadevara, D. Soffer, M. M. Zenni, U. Baber, R. Mehran, L. K. Jennings, T. A. Bass, D. J. Angiolillo // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9. – No. 8.

64. Gaertner, F. Migrating Platelets Are Mechano-scavengers that Collect and Bundle Bacteria / F. Gaertner, Z. Ahmad, G. Rosenberger, S. Fan, L. Nicolai, B. Busch, G. Yavuz, M. Luckner, H. Ishikawa-Ankerhold, R. Hennel, A. Benechet, M. Lorenz, S. Chandraratne, I. Schubert, S. Helmer, B. Striednig, K. Stark, M. Janko, R. T. Böttcher, A. Verschoor, C. Leon, C. Gachet, T. Gudermann, M. M. Y. Schnitzler, Z. Pincus, M. Iannacone, R. Haas, G. Wanner, K. Lauber, M. Sixt, S. Massberg // *Cell.* – 2017. – Vol. 171. – No. 6. – P. 1368–1382.e23.

65. Galli, M. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials / M. Galli, S. Benenati, F. Franchi, F. Rollini, D. Capodanno, G. Biondi-Zoccai, G. M. Vescovo, L. H. Cavallari, B. Bikdeli, J. T. Berg, R. Mehran, Ch. M. Gibson, F. Crea, N. L. Pereira, D. Sibbing, D. J. Angiolillo // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – No. 10. – P. 959–967.

66. Gawaz, M. Platelets in the onset of atherosclerosis / M. Gawaz // *Blood Cells, Mol. Dis.* – 2006. – Vol. 36. – No. 2. – P. 206–210.

67. Geisler, T. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score / T. Geisler, D. Grass, B. Bigalke, K. Stellos, T. Drosch, K. Dietz, C. Herdeg, M. Gawaz // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 6. – No. 1. – P. 54–61.

68. Giannitsis, E. Prothrombin fragments F1+2, thrombin-antithrombin III complexes, fibrin monomers and fibrinogen in patients with coronary atherosclerosis / E. Giannitsis, H. J. Siemens, R. Mitusch, I. Tettenborn, U. Wiegand, G. Schmücker, A. Sheikhzadeh, U. Stierle // *Int. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 68. – No. 3. – P. 269–274.

69. Gibson, W. J. Safety and Efficacy of Rivaroxaban When Added to Aspirin Monotherapy Among Stabilized Post-Acute Coronary Syndrome Patients: A Pooled Analysis Study of ATLAS ACS-TIMI 46 and ATLAS ACS 2-TIMI 51 / W. Gibson, C. Gibson, M. Yee, S. Korjian, Y. Daaboul, A. Plotnikov, P. Burton, E. Braunwald // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8. – No. 5.

70. Gimbrone, M. A. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – No. 4. – P. 620–636.

71. Griffin, J. H. Activated protein C: Biased for translation / J. H. Griffin, B. V. Zlokovic, L. O. Mosnier // *Blood.* – 2015. – Vol. 125. – No. 19. – P. 2898–2907.

72. Gulba, D. C. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Relevance for the success of therapy / D. C. Gulba, M. Barthels, M. Westhoff-Bleck, S. Jost, Wolf Raffienbeul, W. Daniel, H. Hecker, P. Lichtlen // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – No. 3. – P. 937–944.

73. Haining, E. J. GPVI and CLEC-2 / E. J. Haining et al. / A. D. Michelson (ed.) *Platelets.* – San Diego, CA: Elsevier Science, 2019. – P. 213–226.

74. Halimeh, S. Multiplate® whole blood impedance point of care aggregometry: Preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents / S. Halimeh, G. D. Angelis, A. Sander, C. Edelbusch, H. Rott, S.

Thedieck, R. Mesters, N. Schlegel, U. Nowak-Göttl // *Klin. Padiatr.* – 2010. – Vol. 222. – No. 3. – P. 158–163.

75. Hally, K. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRS): At the interface of vascular immunity and thrombosis / K. Hally, S. Fauteux-Daniel, H. Hamzeh-Cognasse, P. Larsen, F. Cognasse // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – No. 17. – P. 1–28.

76. Hansen, C. H. Markers of thrombin generation are associated with myocardial necrosis and left ventricular impairment in patients with ST-elevation myocardial infarction / C. H. Hansen, V. Ritschel, S. Halvorsen, G. Ø. Andersen, R. Bjørnerheim, J. Eritsland, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb. J.* – 2015. – Vol. 13. – No. 1. – P. 1–8.

77. Hazarbasanov, D. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention / D. Hazarbasanov, V. Velchev, B. Finkov, A. Postadjian, E. Kostov, N. Rifai, D. Aradi // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2012. – Vol. 34. – No. 1. – P. 85–90.

78. Hechler, B. Reduced atherosclerotic lesions in P2Y<sub>1</sub>/Apolipoprotein E double-knockout mice: The contribution of non-hematopoietic-derived P2Y<sub>1</sub> receptors / B. Hechler, M. Freund, C. Ravanat, S. Magnenat, J.-P. Cazenave, Ch. Gachet // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – No. 7. – P. 754–763.

79. Hemker, H. C. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma / H. Hemker, P. Giesen, R. al Dieri, V. Regnault, Eric de Smedt, R. Wagenvoort, T. Lecompte, S. Béguin // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2003. – Vol. 33. – No. 1. – P. 4–15.

80. Heuberger, D. M. Protease-activated receptors (PARs): Mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases / D. M. Heuberger, R. A. Schuepbach // *Thromb. J.* – 2019. – Vol. 17. – No. 1.

81. Hwang, H. J. Clinical characteristics of occluded culprit arteries and collaterals in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and impact

on clinical outcomes / H. J. Hwang, C. B. Park, J. M. Cho, E. S. Jin, I. S. Sohn, D. H. Kim, Ch. J. Kim // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16. – No. 4. – P. 3710–3720.

82. Hyseni, A. Chronic dysfunction of the endothelium is associated with mortality in acute coronary syndrome patients / A. Hyseni, M. Roest, S. Braun, A. Barendrecht, P. D. de Groot, G. Ndrepepa, A. Kastrati // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131. – No. 3. – P. 198–203.

83. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, Ch. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimský, ESC Scientific Document Group // *Eur. Heart J.* – 2017.

84. Ivanov, I. I. Platelet P-selectin triggers rapid surface exposure of tissue factor in monocytes / I. I. Ivanov // *Sci. Reports.* – 2019. – Vol. 9. – No. 1. – P. 1–10.

85. Janjanam, J. LIM and cysteine-rich domains 1 is required for thrombin-induced smooth muscle cell proliferation and promotes atherogenesis / J. Janjanam, B. Zhang, A. M. Mani, N. K. Singh, J. G. Traylor Jr, A. W. Orr, G. N. Rao // *J. Biol. Chem.* – 2018. – Vol. 293. – No. 9. – P. 3088–3103.

86. Janssens, G. N. 1-Year Outcomes of Delayed Versus Immediate Intervention in Patients With Transient ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / G. N. Janssens, N. W. van der Hoeven, J. S. Lemkes, H. Everaars, P. M. van de Ven, K. M. J. Marques, A. Nap, M. A. H. van Leeuwen, Y. Appelman, P. Knaapen, N. J. W. Verouden, C. P. Allaart, S. L. Brinckman, C. E. Saraber, K. J. Plomp, J. R. Timmer, E. Kedhi, R. S. Hermanides, M. Meuwissen, J. Schaap, A. P. van der Weerd, A. C. van Rossum, R. Nijveldt, N. van Royen // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12. – No. 22. – P. 2272–2282.

87. Kalinskaya, A. I. The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients / A. I. Kalinskaya, P. P. Savvinova, E. Yu. Vasilieva, A. V. Shpektor // *Russ. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 23. – No. 9. – P. 12–16.

88. Kalinskaya, A. Endogenous Fibrinolysis And Endothelial Function In Patients With A History Of Acute St-Elevation Myocardial Infarction / A. Kalinskaya, K. Uzhakhova, H. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis*. – 2019a. – Vol. 287. – P. e140–e141.

89. Kalinskaya, A. Endogenous Fibrinolysis And Endothelial Function In Patients With A History Of Acute St-Elevation Myocardial Infarction / A. Kalinskaya, K. Uzhakhova, H. Vasilieva, A. Shpektor // *Atherosclerosis*. – 2019b. – Vol. 287. – P. e140–e141.

90. Kalinskaya, A. Long-term differences in clot formation and endothelial function between STEMI patients with occlusion of infarct-related artery and those with spontaneous reperfusion / A. Kalinskaya, O. Dukhin, K. H. Uzhakhova, A. Shpektor, E. Vasilieva // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – No. Supplement\_2.

91. Kalinskaya, A. Circulating Cytokines in Myocardial Infarction Are Associated With Coronary Blood Flow / A. Kalinskaya, O. Dukhin, A. Lebedeva, E. Maryukhnich, G. Rusakovich, D. Vorobyeva, A. Shpektor, L. Margolis, E. Vasilieva // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 837642–837642.

92. Kanji, R. Fibrinolysis in platelet thrombi / R. Kanji, Y. X. Gue, V. Memtsas, D. A. Gorog // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – No. 10.

93. Kaplanski, G. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106) / G. Kaplanski, V. Marin, M. Fabrigoule, V. Boulay, A. Benoliel, P. Bongrand, S. Kaplanski, C. Farnarier // *Blood*. – 1998. – Vol. 92. – No. 4. – P. 1259–1267.

94. Kerris, E. W. J. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis / E. W. J. Kerris, C. Hoptay, T. Calderon, R. J. Freishtat // *J. Investig. Med.* – 2020. – Vol. 68. – No. 4. – P. 813–820.

95. Kim, J. W. Relationship between lipoprotein(a) and spontaneous recanalization of infarct-related arteries in the early phase of acute myocardial

infarction / J. W. Kim, H. S. Seo, S. Y. Suh, C. U. Choi, E. J. Kim, S.-W. Rha, C. G. Park, D. J. Oh // *Clin. Cardiol.* – 2008. – Vol. 31. – No. 5. – P. 211–216.

96. Kontsevaya, A. V. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016 / A. Kontsevaya, O. Drapkina, Y. Balanova, A. Imaeva, E. Suvorova, M. Khudyakov // *Ration. Pharmacother. Cardiol.* – 2018. – Vol. 14. – No. 2. – P. 156–166.

97. Körber, M. K. In vitro and ex vivo Measurement of Prophylactic Dabigatran Concentrations with a New Ecarin-Based Thromboelastometry Test / M. K. Körber, E. Langer, M. Köhr, K.-D. Wernecke, W. Korte, C. von Heymann // *Transfus. Med. Hemotherapy.* – 2017. – Vol. 44. – No. 2. – P. 100.

98. Korpálová, B. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases / B. Korpálová, M. Samoš, T. Bolek, I. Škorňová, F. Kovář, P. Kubisz, J. Staško, M. Mokáň // *Clin. Appl. Thromb.* – 2018. – Vol. 24. – No. 8. – P. 1199.

99. Koupenova, M. Biology of platelet purinergic receptors and implications for platelet heterogeneity / M. Koupenova, K. Ravid // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 37.

100. Kranzhöfer, R. Thrombin potently stimulates cytokine production in human vascular smooth muscle cells but not in mononuclear phagocytes / R. Kranzhöfer, S. K. Clinton, K. Ishii, S. R. Coughlin, J. W. Fenton 2nd, P. Libby // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79. – No. 2. – P. 286–294.

101. Kretz, C. A. High throughput protease profiling comprehensively defines active site specificity for thrombin and ADAMTS13 / C. A. Kretz, K. Tomberg, A. Van Esbroeck, A. Yee, D. Ginsburg // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – No. 1. – P. 1–13.

102. Krychtiuk, K. A. Biomarkers of coagulation and fibrinolysis in acute myocardial infarction: a joint position paper of the Association for Acute CardioVascular Care and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis / K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl, E. Giannitsis, B. Gigante, D. A. Gorog, A. S. Jaffe, J. Mair, M. Möckel, Ch. Mueller, R. F. Storey, G. Vilahur, J. Wojta, K.

Huber, S. Halvorsen, T. Geisler, J. Morais, B. Lindahl, K. Thygesen // *Eur. Hear. Journal. Acute Cardiovasc. Care.* – 2021. – Vol. 10. – No. 3. – P. 343–355.

103. Kuliczkowski, W. Effects of platelet and inflammatory system activation on outcomes in diabetic patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention / W. Kuliczkowski, M. Greif, M. Gąsior, J. Kaczmarski, D. Pres, L. Poloński // *Kardiol. Pol.* – 2011. – Vol. 69. – No. 6. – P. 531–537.

104. Lane, D. A. Directing thrombin / D. A. Lane, H. Philippou, J. A. Huntington // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – No. 8. – P. 2605–2612.

105. Lang, R. M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A. Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M. H. Picard, E. R. Rietzschel, L. Rudski, K. T. Spencer, W. Tsang, J.-U. Voigt // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28. – No. 1. – P. 1–39.e14.

106. Lassila, R. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin / R. Lassila, S. Peltonen, M. Lepäntalo, O. Saarinen, P. Kauhanen, V. Manninen // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – No. 12. – P. 1738–1742.

107. Lemkes, J. S. Timing of revascularization in patients with transient ST-segment elevation myocardial infarction: A randomized clinical trial / J. Lemkes, G. Janssens, N. W. van der Hoeven, P. M. van de Ven, K. Marques, A. Nap, M. V. van Leeuwen, Y. Appelman, P. Knaapen, N. Verouden, C. Allaart, S. Brinckman, Colette E Saraber, K. Plomp, J. Timmer, Elvin Kedhi, R. Hermanides, M. Meuwissen, J. Schaap, A. P. van der Weerd, A. van Rossum, R. Nijveldt, N. van Royen // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – No. 3. – P. 283–291.

108. Li, J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous



coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / J. Li, Y. Zhou, Y. Zhang, J. Zheng // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2018. – Vol. 18. – No. 1.

109. Li, R. The glycoprotein Ib-IX-V complex / R. Li / A. D. Michelson (ed.) *Platelets.* – San Diego, CA: Elsevier Science, 2019. – P. 193–211.

110. Li, Y. H. Prognostic significance of elevated hemostatic markers in patients with acute myocardial infarction / Y. H. Li, J. K. Teng, W. C. Tsai, L. M. Tsai, L. J. Lin, H. R. Guo, J. H. Chen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – No. 6. – P. 1543–1548.

111. Lim, S. L. Cardiac endothelium-myocyte interaction: Clinical opportunities for new heart failure therapies regardless of ejection fraction / Sh. L. Lim, C. S. P. Lam, V. F. M. Segers, D. L. Brutsaert, G. W. De Keulenaer // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – No. 31. – P. 2050–2060.

112. Loeffen, R. Factor XIa and thrombin generation are elevated in patients with acute coronary syndrome and predict recurrent cardiovascular events / R. Loeffen, R. van Oerle, M. P. G. Leers, J. A. Kragten, H. Crijs, H. M. H. Spronk, H. T. Cate // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – No. 7.

113. Lundergan, C. F. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: Importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: The GUSTO-I experience / C. F. Lundergan, J. S. Reiner, W. F. McCarthy, K. S. Coyne, R. M. Califf, A. M. Ross // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – No. 3. – P. 641–647.

114. Lüscher, T. F. From Eisenhower's heart attack to modern management: a true success story! / T. F. Lüscher, S. Obeid // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38. – No. 41. – P. 3066–3069.

115. Maden, O. Relationship of admission haematological indices with infarct-related artery patency in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty / O. Maden, F. Kacmaz, M. T. Selcuk, H. Selcuk, F. Metin, O. Tufekcioglu, R. Atak, Y. Balbay, E. Ilkay // *Coron. Artery Dis.* – 2007. – Vol. 18. – No. 8. – P. 639–644.

116. Małek, Ł. A. Patency of infarct-related artery and platelet reactivity in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Ł. A. Małeka, M. Kłopotowska, M. Spiewak, J. Was', P. K. Kunickic, W. Ruz'yłłod, A. Witkowska // *Cor Vasa*. – 2013. – Vol. 55. – P. e126–e130.

117. Małek, Ł. A. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Ł. A. Małek, M. Kłopotowski, M. Śpiewak, K. Woźniak, J. Waś, J. Miśko, W. Rużyłło, A. Witkowski // *Clin. Appl. Thromb.* – 2014. – Vol. 20. – No. 5. – P. 553–558.

118. Martorell, L. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis / L. Martorel, J. Martínez-González, C. Rodríguez, M. Gentile, O. Calvayrac, L. Badimon // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – No. 2. – P. 305–315.

119. Maruyama, I. Thrombin activates NF- $\kappa$ B through thrombin receptor and results in proliferation of vascular smooth muscle cells: Role of thrombin in atherosclerosis and restenosis / I. Maruyama, K. Shigeta, H. Miyahara, T. Nakajima, H. Shin, S. Ide, I. Kitajima. – Blackwell Publishing Inc.: *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997. – P. 429–436.

120. Mayer, K. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity / K. Mayer, S. Schulz, I. Bernlochner, T. Morath, S. Braun, J. Hausleiter, S. Massberg, H. Schunkert, K. Laugwitz, A. Kastrati, D. Sibbing // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112. – No. 2. – P. 342–351.

121. Meijden, P. E. J. van der. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives / P. E. J. van der Meijden, J. W. M. Heemskerk // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16. – No. 3. – P. 166–179.

122. Miszta, A. Thrombin-dependent Incorporation of von Willebrand factor into a Fibrin network / A. Miszta, L. Pelkmans, T. Lindhout, G. Krishnamoorthy, P. G. de Groot, C. H. Hemker, J. W. M. Heemskerk, H. Kelchtermans, B. de Laat // *J. Biol. Chem.* 2014. – Vol. 289. – No. 52. – P. 35979–35986.

123. Moliterno, D. J. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction / D. J. Moliterno, R. A. Lange, R. S. Meidell, J.

E. Willard, C. C. Leffert, R. D. Gerard, E. Boerwinkle, H. H. Hobbs, L. D. Hillis // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – No. 3. – P. 935–940.

124. Morawska, I. Total Occlusion of the Infarct-Related Artery in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) – How Can We Identify These Patients? / I. Morawska, R. Niemiec, M. Stec, K. Wrona, P. Bańka, A. Swinarew, M. Wybraniec, K. Mizia-Stec // *Medicina (B. Aires)*. – 2021. – Vol. 57. – No. 11.

125. Nagy, Z. Platelet inhibitory receptors / Z. Nagy, Y. A. Senis / A. D. Michelson (ed.) *Platelets*. – San Diego, CA: Elsevier Science, 2019. – P. 279–293.

126. Ozkan, B. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy / B. Ozkan, C. E. Cagliyan, Z. Elbasan, O. K. Uysal, G. Y. Kalkan, M. Bozkurt, K. Tekin, S. T. Bozdogan, O. Ozalp, M. Duran, D. Y. Sahin, M. Cayli // *Coron. Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23. – No. 6. – P. 400–403.

127. Partida, R. A. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes / R. A. Partida, P. Libby, F. Crea, I. Jang // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – No. 22. – P. 2070–2076.

128. Petzold, T. Thrombin: A Gas Pedal Driving Innate Immunity / T. Petzold, S. Massberg // *Immunity*. – 2019. – Vol. 50. – No. 4. – P. 1024–1026.

129. Pasma, J. J. N. Coagulation and non-coagulation effects of thrombin / J. J. N. Pasma, J. J. Posthuma, H. M. H. Spronk // *J. Thromb. Haemost.* – 2016. – Vol. 14. – No. 10. – P. 1908–1916.

130. Pasma, J. J. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases / J. J. Pasma, St. P. Grover, Y. Hisada, A. Ph. Owens 3rd, S. Antoniak, H. M. Spronk, N. Mackman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2019. – Vol. 39. – No. 1. – P. 13–24.

131. Price, M. J. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The GRAVITAS randomized trial / M. J. Price, P. B. Berger, P. S. Teirstein, J.-Fr. Tanguay, D. J. Angiolillo, D. Spriggs, S. Puri, M. Robbins, K. N. Garratt, O. F. Bertrand, M. E. Stillabower, J. R. Aragon, D. E. Kandzari, C. T. Stinis, M. S. Lee, S. V. Manoukian, Ch. P. Cannon, N. J. Schork, E.

J. Topol, GRAVITAS Investigators // JAMA – J. Am. Med. Assoc. – 2011. – Vol. 305. – No. 11. – P. 1097–1105.

132. Putten, R. F. M. van der. Plasma markers of activated hemostasis in the early diagnosis of acute coronary syndromes / Roy F M van der Putten, J. Glatz, W. Hermens // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 371. – No. 1–2. – P. 37–54.

133. Rana, A. Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities / A. Rana, E. Westein, B. Niego, C. Hagemeyer // Front. Cardiovasc. Med. – 2019. – Vol. 6. – P. 141.

134. Rodriguez-Miguel, P. Ultrasound assessment of endothelial function: A technical guideline of the flow-mediated dilation test / P. Rodriguez-Miguel, N. Seigler, R. A. Harris // J. Vis. Exp. – 2016. – Vol. 2016. – No. 110. – P. e54011.

135. Sabra, A. Characterisation of clot microstructure properties in stable coronary artery disease / A. Sabra, M. J. Lawrence, R. Aubrey, D. Obaid, A. Chase, D. Smith, Ph. Thomas, Sh. Storton, G. R. Davies, K. Hawkins, Ph. Rh. Williams, K. Morris, Ph. A. Evans // Open Hear. – 2017. – Vol. 4. – No. 2. – P. e000562.

136. Samoš, M. Monitoring the hemostasis with rotation thromboelastometry in patients with acute STEMI on dual antiplatelet therapy: First experiences / M. Samoš, L. Stančiaková, L. Duraj, F. Kovář, M. Fedor, R. Šimonová, T. Bolek, P. Galajda, J. Staško, P. Kubisz, M. Mokáň // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – No. 6.

137. Samson, A. L. Endogenous fibrinolysis facilitates clot retraction in vivo / A. L. Samson, I. Alwis, J. A. A. Maclean, P. Priyananda, B. Hawkett, S. M. Schoenwaelder, Sh. P. Jackson // Blood. – 2017. – Vol. 130. – No. 23. – P. 2453–2462.

138. Scanlon, P. J. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography: Executive Summary and Recommendations A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography) Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions Committee Members / P. J. Scanlon, D. P. Faxon, A. M. Audet, B. Carabello, G. J. Dehmer, K. A. Eagle, R. D. Legako, D. F. Leon, J. A. Murray, S. E. Nissen, C. J. Pepine, R. M. Watson, J. L. Ritchie, R. J.

Gibbons, M. D. Cheitlin, T. J. Gardner, A. Garson Jr, R. O. Russell Jr, T. J. Ryan, S. C. Smith Jr // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – No. 17. – P. 2345–2357.

139. Schneider, J. G. Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / J. G. Schneider, B. Isermann, M. E. Kleber, H. Wang, B. O. Boehm, T. B. Grammer, F. Pruessler, P. P. Nawroth, W. Maerz // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176. – No. 1. – P. 139–144.

140. Schrottmaier, W. C. Aspirin and P2Y12 Inhibitors in platelet-mediated activation of neutrophils and monocytes / W. C. Schrottmaier, J. Kral, S. Badrnya, A. Assinger // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114. – No. 3. – P. 478–489.

141. Schrottmaier, W. C. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease / W. C. Schrottmaier, M. Mussbacher, M. Salzmann, A. Assinger // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 307. – P. 109–120.

142. Shah, R. Epidemiology report: Trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data / R. Shah, E. Wilkins, M. Nichols, P. Kelly, F. El-Sadi, F. L. Wright, N. Townsend // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – No. 9. – P. 755–764.

143. Sheng, F.-Q. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Related to Electrocardiographic Sign of Spontaneous Reperfusion in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction / F.-Q. Sheng, B. Chen, M. He, M.-L. Zhang, G.-Y. Shen // *Arch. Med. Res.* 2016. – VOL. 47. – No. 3. – P. 180–185.

144. Sibbing, D. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing, D. Aradi, C. Jacobshagen, L. Gross, D. Trenk, T. Geisler, M. Orban, M. Hadamitzky, B. Merkely, R. Kiss, A. Komócsi, C. Dézsi, L. Holdt, S. Felix, R. Parma, M. Kłopotowski, R. Schwinger, J. Rieber, K. Huber, F. Neumann, L. Koltowski, J. Mehilli, Z. Huczek, S. Massberg, Z. Parma, M. Lesiak, A. Komosa, M. Kowara, B. Rymuza, L. Malek, D. Aradi, G. Veress, András Döme Dézsi, A. Lux, J. Papp, Andrea Kovács, C. Dézsi, Sayour Amer, Z. Ruzsa, Szilárd Róna, Renáta Ili, I. Ungi, F. Nagy,

R. Zweiker, G. Tóth-Gayor, P. Haller, W. Scheidt, A. Blüthgen, S. Leggewie, H. Kreider-Stempfle, T. Remp, K. Kara, A. Mügge, A. Wutzler, S. Fichtlscherer, A. Zeiher, F. Seeger, M. Hinterseer, A. König, Susanne Lederle, F. Czepluch, L. Maier, W. Schillinger, S. Sossalla, A. Hummel, S. Felix, M. Karakas, K. Sydow, T. Rudolph, M. Halbach, T. Gori, T. Münzel, A. May, Carsten-Manuel Gerstenberg, D. Pilecky, M. Deichstetter, S. Kääb, A. Löw, Matthias Orban, S. Sattler, Sabine Deuschl, D. Teupser, H. Mudra, Thomas Räder, T. Schütz, F. Vahldiek, D. Divchev, H. Ince, C. Nienaber, H. Radunski, P. Boekstegers, J. Horstkotte, R. Mueller, K. Müller, R. Schwinger, Oliver Rasp // *Lancet*. – 2017a. – Vol. 390. – No. 10104. – P. 1747–1757.

145. Sibbing, D. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing, D. Aradi, C. Jacobshagen, L. Gross, D. Trenk, T. Geisler, M. Orban, M. Hadamitzky, B. Merkely, R. Kiss, A. Komócsi, C. Dézsi, L. Holdt, S. Felix, R. Parma, M. Kłopotowski, R. Schwinger, J. Rieber, K. Huber, F. Neumann, L. Koltowski, J. Mehilli, Z. Huczek, S. Massberg, Z. Parma, M. Lesiak, A. Komosa, M. Kowara, B. Rymuza, L. Malek, D. Aradi, G. Veress, András Döme Dézsi, A. Lux, J. Papp, Andrea Kovács, C. Dézsi, Sayour Amer, Z. Ruzsa, Szilárd Róna, Renáta Ili, I. Ungi, F. Nagy, R. Zweiker, G. Tóth-Gayor, P. Haller, W. Scheidt, A. Blüthgen, S. Leggewie, H. Kreider-Stempfle, T. Remp, K. Kara, A. Mügge, A. Wutzler, S. Fichtlscherer, A. Zeiher, F. Seeger, M. Hinterseer, A. König, Susanne Lederle, F. Czepluch, L. Maier, W. Schillinger, S. Sossalla, A. Hummel, S. Felix, M. Karakas, K. Sydow, T. Rudolph, M. Halbach, T. Gori, T. Münzel, A. May, Carsten-Manuel Gerstenberg, D. Pilecky, M. Deichstetter, S. Kääb, A. Löw, Matthias Orban, S. Sattler, Sabine Deuschl, D. Teupser, H. Mudra, Thomas Räder, T. Schütz, F. Vahldiek, D. Divchev, H. Ince, C. Nienaber, H. Radunski, P. Boekstegers, J. Horstkotte, R. Mueller, K. Müller, R. Schwinger, Oliver Rasp // *Lancet*. – 2017b. – Vol. 390. – No. 10104. – P. 1747–1757.

146. Sibbing, D. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention / D. Sibbing, D. Aradi, D. Alexopoulos, J. T. ten Berg, Deepak

L. Bhatt, L. Bonello, J. Collet, T. Cuisset, F. Franchi, L. Gross, P. Gurbel, Y. Jeong, R. Mehran, D. Moliterno, F. Neumann, N. Pereira, M. Price, M. Sabatine, D. So, G. Stone, R. Storey, U. Tantry, D. Trenk, M. Valgimigli, R. Waksman, D. Angiolillo // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2019. – Vol. 12. – No. 16. – P. 1521–1537.

147. Siller-Matula, J. M. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study / J. Siller-Matula, M. Francesconi, C. Dechant, B. Jilma, G. Maurer, G. Delle-Karth, G. Gouya, K. Ruzicka, A. Podczeck-Schweighofer, G. Christ // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – No. 5. – P. 2018–2023.

148. Silvain, J. Biomarkers of Thrombosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Substudy of the ATOLL Trial Comparing Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin / J. Silvain, S. A. O'Connor, Y. Yan, M. Kerneis, M. Hauguel-Moreau, M. Zeitouni, P. Overtchouk, A. Ankri, D. Brugier, E. Vicaut, P. Ecollan, S. Galier, J.-Ph. Collet, G. Montalescot, ATOLL Investigators // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2018. – Vol. 18. – No. 6. – P. 503–511.

149. Sinnaeve, P. R. Endogenous fibrinolysis in STEMI: Important before and after primary PCI / P. R. Sinnaeve, F. Van De Werf // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40. – No. 3. – P. 306–308.

150. Skeppholm, M. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? / M. Skeppholm, A. Kallner, K. Malmqvist, M. Blombäck, H. Wallén // *Thromb. Res.* – 2011. – Vol. 128. – No. 5. – P. 483–489.

151. Skoric, B. Initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction is related to platelet response to aspirin / B. Skoric, D. Milicic, D. Lovric, I. Gornik, K. N. Skoric, J. Sertic // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 140. – No. 3. – P. 356–358.

152. Slofstra, S. H. Protease-activated receptor-4 inhibition protects from multiorgan failure in a murine model of systemic inflammation / S. H. Slofstra, M. F. Bijlsma, A. P. Groot, P. H. Reitsma, T. Lindhout, H. ten Cate, C. A. Spek // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – No. 9. – P. 3176–3182.

153. Smid, M. Thrombin Generation in the Glasgow Myocardial Infarction Study / M. Smid, A. W. J. H. Dielis, H. M. H. Spronk, A. Rumley, R. van Oerle, M. Woodward, H. ten Cate, G. Lowe // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – No. 6.

154. Smiljanic, K. Thrombin stimulates VSMC proliferation through an EGFR-dependent pathway: Involvement of MMP-2 / K. Smiljanic, M. Obradovic, A. Jovanovic, J. Djordjevic, B. Dobutovic, D. Jevremovic, P. Marche, E. R. Isenovic // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014. – Vol. 396. – No. 1–2. – P. 147–160.

155. Sonneveld, M. A. H. Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis / M. A. H. Sonneveld, M. P. M. De Maat, F. W. G. Leebeek // *Blood Rev.* – 2014. – Vol. 28. – No. 4. – P. 167–178.

156. Stone, G. W. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: Analysis from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials / G. Stone, D. Cox, Eulogio J. García, B. Brodie, M. Morice, J. Griffin, L. Mattos, A. Lansky, W. O'Neill, C. Grines // *Circulation*. – 2001a. – Vol. 104. – No. 6. – P. 636–641.

157. Stone, G. W. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction: analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction trials / G. Stone, D. Cox, Eulogio J. García, B. Brodie, M. Morice, J. Griffin, L. Mattos, A. Lansky, W. O'Neill, C. Grines // *Circulation*. – 2001b. – Vol. 104. – No. 6. – P. 636–641.

158. Sugama, Y. Thrombin-induced expression of endothelial P-selectin and intercellular adhesion molecule-1: A mechanism for stabilizing neutrophil adhesion / Y. Sugama, C. Tirupathi, K. Offakidevi, T. T. Andersen, J. W. Fenton 2nd, A. B. Malik // *J. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 119. – No. 4. – P. 935–944.

159. Sumaya, W. Fibrin clot properties independently predict adverse clinical outcome following acute coronary syndrome: A PLATO substudy / W. Sumaya, L. Wallentin, S. K. James, A. Siegbahn, K. Gabrysch, M. Bertilsson, A. Himmelmann, R. A. Ajjan, R. F. Storey // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – No. 13. – P. 1078–1085.

160. Tang, Y. Da. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High



Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial / Y. Da Tang, W.-Y. Wang, M. Yang, K. Zhang, J. Chen, S. Qiao, H. Yan, Y. Wu, X. Huang, B. Xu, R. Gao, Y. Yang, X.-Zh. Yuan, H. Ji, Zh. Zhou, Zh. Liu, J. Chen, J.-Q. Yuan, H.-B. Liu, J. Qian, F. Hu, Ch. Shao, H. Zhao, Y. Hua, J. Lu // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – No. 21. – P. 2231–2245.

161. Terlecki, M. Impact of acute total occlusion of the culprit artery on outcome in NSTEMI based on the results of a large national registry / M. Terlecki, W. Wojciechowska, D. Dudek, Zb. Siudak, K. Plens, T. J. Guzik, T. Drożdż, J. Pęksa, S. Bartuś, W. Wojakowski, M. Grygier, M. Rajzer // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21. – No. 1. – P. 1–9.

162. Thygesen, K. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J. Alpert, A. Jaffe, B. Chaitman, Jeroen J. Bax, D. Morrow, H. White // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – No. 20. – P. e618–e651.

163. Timmis, A. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale, A. Torbica, M. Lettino, S. Petersen, Elias Mossialos, A. Maggioni, D. Kazakiewicz, H. May, D. De Smedt, M. Flather, L. Zuhlke, J. Beltrame, R. Huculeci, L. Tavazzi, G. Hindricks, J. J. Bax, B. Casadei, S. Achenbach, L. Wright, P. Vardas // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – No. 1. – P. 12–85.

164. Timmis, A. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 / A. Timmis, P. Vardas, N. Townsend, A. Torbica, H. Katus, D. De Smedt, C. P. Gale, A. P. Maggioni, S. E. Petersen, R. Huculeci, D. Kazakiewicz, V. de Benito Rubio, B. Ignatiuk, Z. Raisi-Estabragh, A. Pawlak, E. Karagiannidis, R. Treskes, D. Gaita, J. F. Beltrame, A. McConnachie, I. Bardinnet, I. Graham, M. Flather, P. Elliott, E. A. Mossialos, F. Weidinger, S. Achenbach, A. Writing Group, European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – No. 8. – P. 716–799.

165. Tosi, F. Increased plasma thrombin potential is associated with stable coronary artery disease: An angiographically-controlled study / F. Tosi, R. Micaglio, M. Sandri, A. Castagna, D. Minguzzi, F. Stefanoni, C. Chiariello, I. Franzese, G. B.

Luciani, G. Faggian, D. Girelli, O. Olivieri, N. Martinelli // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol. 155. – P. 16–22.

166. Tsao, C. W. Heart Disease and Stroke Statistics – 2022 Update: A Report From the American Heart Association / C. W. Tsao, A. Aday, Z. I. Almarzooq, Á. Alonso, A. Beaton, M. Bittencourt, A. Boehme, A. Buxton, A. Carson, Y. Commodore-Mensah, Mitchell S. V. Elkind, K. Evenson, Ch. M. Eze-Nliam, J. Ferguson, G. Generoso, J. Ho, R. Kalani, S. Khan, B. Kissela, K. Knutson, D. Levine, T. Lewis, J. Liu, M. Loop, J. Ma, M. Mussolino, S. Navaneethan, A. Perak, R. Poudel, M. Rezk-Hanna, G. Roth, E. Schroeder, S. H. Shah, E. Thacker, L. VanWagner, S. Virani, J. H. Voeks, N.-Y. Wang, K. Yaffe, S. Martin // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145. – No. 8. – P. E153–E639.

167. Tull, S. P. PR3 and Elastase Alter PAR1 Signaling and Trigger vWF Release via a Calcium-Independent Mechanism from Glomerular Endothelial Cells / S. P. Tull, A. Bevins, S. J. Kuravi, S. C. Satchell, B. Al-Ani, St. P. Young, L. Harper, J. M. Williams, G. Ed Rainger, C. O. S. Savage // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – No. 8. – P. 43916.

168. Valente-Acosta, B. Association between Stable Coronary Artery Disease and In Vivo Thrombin Generation / B. Valente-Acosta, M. A. Baños-González, M. A. Peña-Duque, M. A. Martínez-Ríos, L. Quintanar-Trejo, G. Apton-Duque, M. Flores-García, D. Cruz-Robles, G. Cardoso-Saldaña, A. de la Peña-Díaz // *Cardiol. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 5149825.

169. Vasilieva, E. J. Shaping and spreading of platelets from the blood of patients with acute myocardial infarction / E. J. Vasilieva, V. N. Orlov, Z. S. Barkagan // *Thromb. Haemost.* – 1984. – Vol. 52. – No. 2. – P. 201–204.

170. Vasilieva, E. Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilation in patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Vasilieva, I. Urazovskaya, D. Skrypnik, A. Shpektor // *Acute Card. Care.* – 2009. – Vol. 11. – No. 3. – P. 155–159.

171. Verouden, N. J. ST-segment resolution prior to primary percutaneous coronary intervention is a poor indicator of coronary artery patency in patients with

acute myocardial infarction / N. J. Verouden, J. D. Haeck, K. T. Koch, J. P. Henriques, J. Baan, R. J. van der Schaaf, M. M. Vis, R. J. Peters, A. A. Wilde, J. J. Piek, J. G. Tijssen, R. J. de Winter // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 15. – No. 2. – P. 107–115.

172. Virmani, R. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: Angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage / R. Virmani, F. Kolodgie, A. Burke, A. Finn, H. Gold, T. Tulenko, S. Wrenn, J. Narula // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – No. 10. – P. 2054–2061.

173. Wang, J. Clinical and angiographic characteristics of patients with spontaneous reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction / J. Wang, S. Y. He // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99. – No. 10. – P. e19267.

174. Wang, Z. Reactive oxygen species-sensitive p38 MAPK controls thrombin-induced migration of vascular smooth muscle cells / Z. Wang, M. R. Castresana, W. H. Newman // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004. – Vol. 36. – No. 1. – P. 49–56.

175. White, H. D. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / H. D. White, D. B. Cross, J. M. Elliott, R. M. Norris, T. W. Yee // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – No. 1. – P. 61–67.

176. Wilkins, E. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe, P. Bhatnagar, J. Leal, R. Luengo-Fernandez, R. Burns, M. Rayner, N. Townsend // *European Heart Network*. – 2017. – 192 p.

177. Winter, W. E. Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes / W. Winter, D. N. Greene, S. Beal, J. A. Isom, H. Manning, G. Wilkerson, N. Harris // *Advances in Clinical Chemistry*. – New York: Academic Press Inc., 2020. – P. 31–84.

178. Wu, J. Platelet Membrane Receptor Proteolysis: Implications for Platelet Function / J. Wu, J. W. M. Heemskerk, C. C. F. M. J. Baaten // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 7. – P. 608391.

179. Ye, Z. The P-selectin and PSGL-1 axis accelerates atherosclerosis via activation of dendritic cells by the TLR4 signaling pathway / Z. Ye, L. Zhong, Sh.

Zhu, Y. Wang, J. Zheng, Sh. Wang, J. Zhang, R. Huang // *Cell Death Dis.* – 2019. – Vol. 10. – No. 7. – P. 1–15.

180. Ying, Z. Serum apelin predicts spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / Zh. Ying, Y. Jiansong, W. Yong, Q. Shubin // *Coron. Artery Dis.* – 2019. – Vol. 30. – No. 2. – P. 103–108.

181. You, J. Platelet function testing guided antiplatelet therapy reduces cardiovascular events in Chinese patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: The PATROL study / J. You, H. Li, W. Guo, J. Li, L. Gao, Y. Wang, L. Geng, X. Wang, Q. Wan, Q. Zhang // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2020. – Vol. 95. – No. S1. – P. 598–605.

182. Zamani, P. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study / P. Zamani, G. Schwartz, A. Olsson, N. Rifai, W. Bao, P. Libby, P. Ganz, S. Kinlay // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2. – No. 1. – P. e003103.

183. Zarbock, A. PSGL-1-dependent myeloid leukocyte activation / A. Zarbock, H. Müller, Y. Kuwano, K. Ley // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – VOL. 86. – No. 5. – P. 1119–1124.

184. Zhou, Y. Apelin: A potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients / Y. Zhou, Y. Wang, S. Qiao // *Int. Heart J.* – 2014. – Vol. 55. – No. 3. – P. 204–212.

185. Zijlstra, F. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction / F. Zijlstra, N. Ernst, M.-J. de Boer, E. Nibbering, H. Suryapranata, J. C. A. Hoorntje, J.-H. E. Dambrink, A. W. J. van 't Hof, F. W. A. Verheugt // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – No. 11. – P. 1733–1737.