

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.132.2-089-07:616.151.5-074

Напалкова О. С.^{1,2}, Эмануэль В. Л.², Карпенко М. А.¹, Березовская Г. А.^{1,2}, Яковлев А. Н.¹, Юдина В. А.¹, Васильева Е. Ю.¹, Лапин С. В.², Тишков А. В.³, Хышова Н. А.¹

ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА В ДИНАМИКЕ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский медицинский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, г. Санкт-Петербург; ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский институт информатики и автоматизации РАН России, 199178, г. Санкт-Петербург

В статье представлены результаты наблюдения генерации тромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в разные сроки после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Обследованы 37 пациентов со стабильной ИБС. В группу контроля вошли 30 практически здоровых лиц. Для изучения системы гемостаза у данной категории пациентов использовали тест генерации тромбина (ТГТ) и его модификацию с добавлением тромбомодулина для оценки антикоагулянтной активности системы протеина С.

В результате сравнения показателей ТГТ у пациентов с ИБС до операции и у лиц группы контроля достоверных различий не выявили ($p < 0,05$). При наблюдении пациентов со стабильной ИБС в разные сроки после механической реваскуляризации миокарда установили значимое повышение генерации тромбина и снижение антикоагулянтной активности системы протеина С на 1–3-и сутки после операции ($p < 0,05$). Обнаружили положительную корреляцию эндогенного тромбинового потенциала с ранним маркером дисфункции эндотелия аннексином 5 в указанные сроки после операции ($p = 0,0008$; $r = 0,57$). Также мы наблюдали значимое повышение содержания провоспалительных маркеров СРБ и фибриногена на 1–3-и сутки после ЧКВ ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о гиперкоагуляции у пациентов со стабильной ИБС в ранние сроки после операции, несмотря на полученные нормальные значения АЧТВ, протромбинового времени, D-димера и проводимую стандартную дезагрегантную терапию.

Ключевые слова: генерация тромбина; ишемическая болезнь сердца; атеросклероз; эндогенный тромбиновый потенциал; стентирование коронарных артерий.

Napalkova O.S.^{1,2}, Emanuel V.L.², Karpenko M.A.¹, Berезovskaia G.A.^{1,2}, Iakovlev A.N.¹, Yudina V.A.¹, Vasilieva E.Yu.¹, Lapin S.V.², Tishkov A.V.², Hisheva N.A.¹

THE TEST OF GENERATION OF THROMBIN IN DYNAMICS IN PATIENTS AFTER TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

¹V.A. Almazov North-Western federal research medical center of Minzdrav of Russia, St. Petersburg, Russia; ²The I.P. Pavlov first St. Petersburg state medical university of Minzdrav of Russia, St. Petersburg, Russia; ³The St. Petersburg institute of informatics and automation of the Russian academy of sciences, St. Petersburg, Russia

The article presents results of observation of generation of thrombin in patients with ischemic heart disease in different terms after transcatheter coronary intervention. The sampling included 37 patients with stable ischemic heart disease. The control group included 30 healthy individuals. To study system of hemostasis of this category of patients the test of generation of thrombin and its modification with added thrombomodulin were applied for evaluating anti-coagulant activity of system of protein C. The comparison of indicators of test of generation of thrombin in patients with ischemic heart disease before operation and in individuals of control group revealed no reliable differences ($p > 0.05$). The observation of patients with stable ischemic heart disease in various time-frame after mechanical re-vascularization of myocardium established significant increasing of generation of thrombin and decreasing of anticoagulant activity of system of protein C at 1-3 day after operation ($p < 0.05$). The positive correlation was established between endogenous thrombin potential and annexin 5, an early marker of dysfunction of endothelium in mentioned time-frame after operation ($p = 0.0008$; $r = 0.57$). The significant increasing of content of anti-inflammatory markers of C-reactive protein and fibrinogen was observed at 1-3 day after transcatheter coronary intervention ($p < 0.05$).

In that way, the study data give evidence to hyper-coagulation in patients with stable ischemic heart disease in early time-frame after operation despite normal values of activated partial thromboplastin time, prothrombin time, D-dimer and applied standard disaggregant therapy.

Keywords: generation; thrombin; ischemic heart disease; atherosclerosis; endogenous thrombin potential; stenting of coronary arteries

Для корреспонденции:

Напалкова Ольга Сергеевна, мл. науч. сотр., аспирант каф. КЛД с курсом мол. медицины
Адрес: 1917341, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: olga4403@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклерозом коронарных артерий, в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах [1].

Современная концепция патогенеза атеросклероза говорит о существовании хронического воспалительного ответа в артериальной стенке, инициированного повреждением эндотелия. Воспаление тесно связано с активацией системы гемостаза и инициирует развитие прокоагулянтных изменений [4, 13, 17, 24]. Так, J. Wilcox и соавт. показали, что в атеросклеротических бляшках на макрофагах и клетках гладких мышц сосудов экспрессируются тканевый фактор и фактор VII [4, 34, 35]. Оба этих прокоагулянтных фактора также принимают участие в ангиогенезе, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в места образования атеросклеротической бляшки [27, 33]. Кроме того, присутствующие в пораженной атеросклерозом стенке сосуда провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкин (IL)-1 β способны подавлять антикоагулянтную активность системы протеина С, что приводит к локальной гиперкоагуляции [13, 23].

На сегодняшний день состояние гиперкоагуляции сложно определить с помощью рутинных коагулологических тестов. Поэтому разработка новых методов весьма актуальна для клинической практики. Еще в 1953 г. R. Macfarlane и R. Biggs [25] предложили метод комплексной оценки параметров гемостаза – так называемый тест генерации тромбина (ТГТ). В дальнейшем группа авторов из Маастрихтского университета видоизменили технологию и разработали автоматизированный ТГТ [20]. Динамическая оценка генерации тромбина с помощью ТГТ отражает состояние системы гемостаза в целом и является интегральным показателем баланса про- и антикоагулянтных механизмов [18, 20].

Тромбин играет значимую роль в развитии, прогрессии и стабильности атеросклеротической бляшки, исследование генерации тромбина представляет как клинический, так и фундаментальный интерес [8–11]. Этот фермент способен повышать индукцию провоспалительных IL (IL-6, IL-8), хемоаттрактантов моноцитов (MCP-1, CCL2), молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1). Тромбин активирует пролиферацию и дифференцировку гладкомышечных клеток, миграцию моноцитов в очаг атеросклеротического процесса, взаимодействует с системой комплемента через активацию факторов C3 и C5, которая непосредственно принимает участие в хемотаксисе воспалительных клеток [10, 11, 21].

На повышение генерации тромбина влияют многочисленные факторы риска: курение, гипертензия, а также токсины воздуха [28, 29]. Увеличение генерации тромбина наблюдается при хронических заболеваниях легких [32], ожирении и сахарном диабете [7, 14, 30], ревматоидном артрите [31]. Показано, что снижение массы тела приводит к снижению генерации тромбина [6].

Однако малоизученным остается изменение генерации тромбина у пациентов с хроническим атеросклерозом коронарных артерий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Поэтому целью настоящего исследования стала оценка ТГТ в диагностике состояний гиперкоагуляции у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

Материалы и методы. Мы обследовали 37 больных (9 женщин и 28 мужчин; средний возраст 61 (43–79) год) с диагнозом ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса. Пациентам произвели механическую реваскуляризацию миокарда с помощью стентирования коронарных артерий в рентгенэндоваскулярной хирургии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова». Показанием для планового ЧКВ у больных ИБС, стенокардией напряжения были недостаточная эффективность медикаментозной терапии и выявление гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (более 75%).

Критериями исключения из группы обследования стали острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии или транзиторная ишемическая

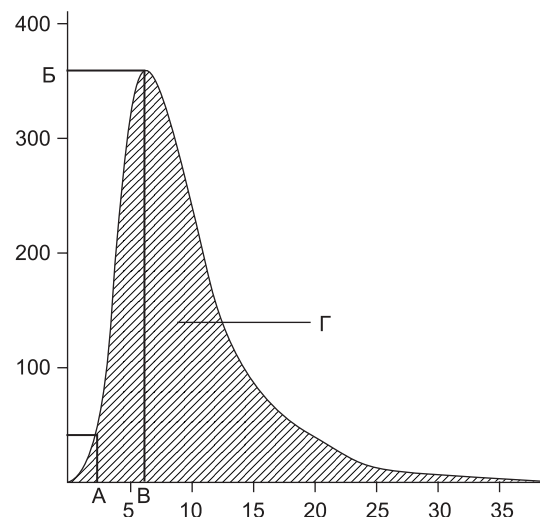


Рис. 1. Кривая генерации тромбина и измеряемые параметры.

A – Lag time (в мин); B – Peak Thr. (в нМоль); B – ttPeak (в мин); Г – ETP (в нМоль/мин).

По вертикали – содержание (в нМоль) тромбина; по горизонтали – время (в мин).

атака в предшествующие 6 мес, хроническая сердечная недостаточность III или IV стадии (классификация Стражеско–Василенко), пороки сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, фракция выброса < 35%, онкологические заболевания, туберкулез. В группу контроля вошли 30 практически здоровых взрослых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ИБС.

В кардиологическом стационаре пациенты принимали антиагрегантную терапию в стандартных дозировках (клопидогрел 75 мг и аспирин 100 мг). Во время ЧКВ вводили гепарин в дозе 75 МЕ на 1 кг массы тела больного.

Для проведения ТГТ и других коагулологических тестов венозную кровь забирали накануне ЧКВ, затем спустя 1–3 сут после оперативного вмешательства, затем на 7–10-е сутки, а также через 3 и 6 мес после выписки.

Для исследования венозную кровь забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% цитрата натрия основного в молярной концентрации 0,109 М. Во всех случаях использовали иглы диаметром 1,2 мм, антикоагулянт в пробирках был комнатной температуры, соотношение количества крови и антикоагулянта составляло 9:1. Для проведения ТГТ мы использовали бедную тромбоцитами плазму, которую получали центрифугированием 10 мин при 130 g, а затем повторно центрифугировали супернатант 30 мин при 2500 g.

В ТГТ использовали реагенты производства Thrombino-scope bv (Нидерланды) [19]. Триггерный реагент представляет собой смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора и отрицательно заряженных прокоагулянтных фосфолипидов в конечной концентрации 5 пмоль/мл и 4 мМоль/мл соответственно. Калибровку производили параллельно с генерацией тромбина в каждом исследуемом образце плазмы. Все пробы анализировали в дублях на планшетном флюориметре Fluorogscan Ascent производства ThermoFisher Scientific (Финляндия). Построение и расчет показателей кривых генерации тромбина проводили с помощью программного обеспечения Thrombino-scope 3.0.0.26 [2].

Типичный вид кривой генерации тромбина и измеряемые параметры представлены на рис. 1.

Для оценки активности системы протеина С использовали триггерный реагент с добавлением тромбомодулина (ТМ). Для определения степени чувствительности к ТМ мы рас-

считывали процент снижения эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР; % ЕТР), отражающий разницу значений ЕТР до и после добавления в тест ТМ. Формула для расчета представлена ниже.

$$\% \text{ ЕТР} = \frac{(\text{ЕТР} - \text{ЕТР}/\text{ТМ})}{\text{ЕТР}} \cdot 100\%.$$

Все параметры коагулограммы, такие как АЧТВ, МНО, фибриноген, D-димер, содержание антитромбина III, измеряли на автоматическом коагулометре STA Compact Roche (Швейцария). D-димер измеряли методом, основанным на латексной агглютинации. Концентрацию общего эндогенного аннексина 5 (Ан 5) определяли методом иммуноферментного анализа набором фирмы Bender MedSystems (США).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программного обеспечения SPSS Statistics 17.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы, 25–75 перцентиля (M(Q1–Q3)). Для сравнения показателей ТГТ в динамике применяли непараметрический критерий Вилкоксона для зависимой выборки.

Результаты и обсуждение. В результате сравнения показателей ТГТ у группы больных стабильной ИБС и у здоровых лиц статистически значимых различий не обнаружили ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице.

При наблюдении ТГТ в разные сроки после ЧКВ мы установили достоверное повышение ЕТР и пиковой концентрации тромбина (Peak thr.) на 1–3 сутки после ЧКВ на 9 и 10% соответственно ($p < 0,05$). Данные представлены на рис. 2.

В результате измерения ТГТ с ТМ мы обнаружили снижение антикоагулянтной активности системы протеина С на 1–3-и сутки после стентирования коронарных артерий. Снижение ЕТР на 1–3-и сутки после ЧКВ составило 23% (11–35%), что достоверно ниже значения до операции – 47% (36–68%) ($p < 0,001$) (рис. 3).

Достоверных различий по временным показателям вре-

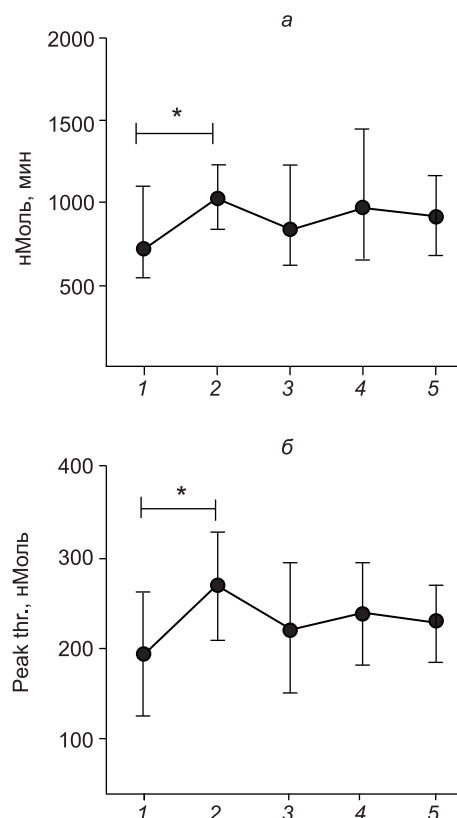


Рис. 2. Показатели ТГТ в динамике у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

а – ЕТР; б – Peak thr.

Здесь и на рис. 3–4: 1 – до операции, 2 – 1–3-и сутки, 3 – 7–10-е сутки, 4 – 90-е, 5 – 180-е. Здесь и на рис. 3: * $p < 0,05$ по сравнению с состоянием до лечения.

Показатели ТГТ у больных ИБС (M(Q₁-Q₃))

Показатель		Здоровые лица (n = 30)	Пациенты с ИБС (n = 37)	p
Без ТМ	LT, мин	2,7 (2,4–3,0)	3,0 (2,6–3,4)	0,07
	ЕТР, нМоль/мин	1726,0 (1483,0–1892,0)	1719,5 (1397,5–1842,0)	0,64
	Peak thr., нМоль	282,4 (228,0–310,9)	275,1 (188,5–286,9)	0,55
	ttPeak, мин	6,0 (5,6–7,0)	6,7 (5,6–7,8)	0,13
	% ЕТР	52,4 (33,2–62,8)	47,4 (36,2–68,5)	0,35
	С ТМ*	LT/ТМ, мин	2,4 (2,4–2,6)	2,7 (2,3–2,8)
ЕТР/ТМ, нМоль/мин		821,0 (597,0–1309,0)	826,5 (650,0–1105,0)	0,44
Peak thr./ТМ, нМоль		177,0 (119,0–224,0)	163,8 (99,4–199,2)	0,12
ttPeak/ТМ, мин		5,1 (4,7–5,6)	5,4 (4,85–6,0)	0,93

Примечание. $p < 0,05$ – по сравнению со значениями ТГТ у здоровых лиц. С ТМ* – вышеуказанные показатели ТГТ в серии постановок с ТМ.

мени инициации свертывания (LagTime; LT) и времени достижения пиковой концентрации тромбина (ttPeak) – в указанный выше срок после операции ($p > 0,05$).

Для оценки провоспалительного статуса пациентов определяли содержание фибринона и СРБ до операции и в динамике после ЧКВ. Концентрация фибриногена и СРБ значительно повышалась на 1–3-и сутки после операции на 7 и 35% соответственно ($p < 0,01$). Спустя 3 мес содержание этих белков достоверно снизилось на 11 и 53% соответственно по сравнению со значением до операции ($p < 0,05$).

Данные сравнения представлены на рис. 4.

Для оценки дисфункции эндотелия мы измеряли концентрацию Ан 5. У больных на 1–3-и сутки после операции ЕТР достоверно коррелировал с содержанием Ан5 ($p = 0,0008$; $r = 0,57$) (рис. 5).

При наблюдении в разные сроки после ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС мы не обнаружили достоверных изменений следующих параметров коагулограммы: АЧТВ, протромбинового индекса по Квику, содержания антитромбина III, D-димера ($p > 0,05$).

Для оценки применения ТГТ в диагностике состояний гиперкоагуляции в послеоперационном периоде мы обследовали 37 пациентов со стабильной ИБС, У перенесших ЧКВ в условиях кардиологического стационара ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова».

При сравнении показателей ТГТ у больных ИБС и практически здоровых лиц мы не обнаружили достоверных различий ($p > 0,05$). Аналогичные результаты получила группа французских авторов, которые обследовали пациентов с ишемическим инсультом ($n = 4600$) и стабильной ИБС ($n = 4694$)

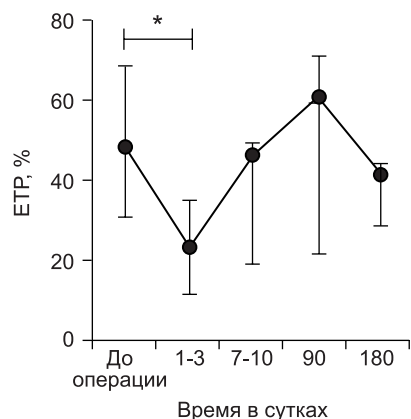


Рис. 3. Процент снижения ETP в динамике у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

в возрасте старше 65 лет. Они обнаружили, что повышение ETP и Peak thr. в большей степени связано с возрастанием риска инсульта, а не со стабильной ИБС [12]. Другое исследование роли системы гемостаза в атерогенезе провела группа авторов во главе с J. Bogisoff. Они изучили 27 биоопгатов атеросклеротических бляшек при помощи иммуногистохимии. Авторы обнаружили, что активность протромбина, факторов X и XII оказалась выше на стадии образования липидных пятен и полосок по сравнению с таковой стабильных бляшек, покрытых фиброзной капсулой. Результаты этого исследования, как утверждают авторы, позволяют рассмотреть по-новому роль коагуляционного гемостаза в атерогенезе и атеротромбозе [8].

Таким образом, мы предполагаем, что выявление гиперкоагуляции у пациентов с ИБС с помощью лабораторных методов вызывает сложности в связи с поздней стадией заболевания.

В результате наблюдения пациентов со стабильной ИБС в динамике после ЧКВ мы обнаружили достоверное повышение показателей ТГТ на 1–3-и сутки после стентирования коронарных артерий ($p < 0,05$). В доступной нам литературе мы не встретили аналогичных исследований по мониторингу генерации тромбина в послеоперационном периоде у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для оценки активности системы протеина С мы использовали модификацию ТГТ с добавлением ТМ, который является рецептором для тромбина. Эквивалентный (1:1) комплекс тромбин-тромбомодулин не вызывает превращения фибриногена в фибрин, увеличивает инактивацию тромбина антитромбином III и тысячекратно ускоряет активацию протеина С. Измерение ТГТ с ТМ позволяет оценить физиологическую работу антикоагулянтной системы протеина С. В модифицированном ТГТ обнаружено достоверное снижение активности системы протеина С на 1–3-и сутки после ЧКВ. Так, группа авторов во главе с Z. Laszik исследовали экспрессию эндотелиального рецептора протеина С и концентрацию ТМ у пациентов с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, которым выполнили пересадку сердца. Авторы обнаружили, что концентрация рецептора протеина С и ТМ в атеросклеротических бляшках была значимо ниже у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий ($n = 18$), чем у пациентов, не имеющих ($n = 6$) или имеющих незначительное поражение коронарных артерий ($n = 5$) [23]. Авторы утверждают, что снижение антикоагулянтной активности плазмы крови по принципу обратной связи ведет к увеличению площади атеросклеротического поражения.

Наблюдаемая нами гиперкоагуляция в ранние сроки после ЧКВ возникает в результате воспаления и повреждение эндотелия. Эти патофизиологические процессы играют ключевую роль в образовании тромба внутри стента после

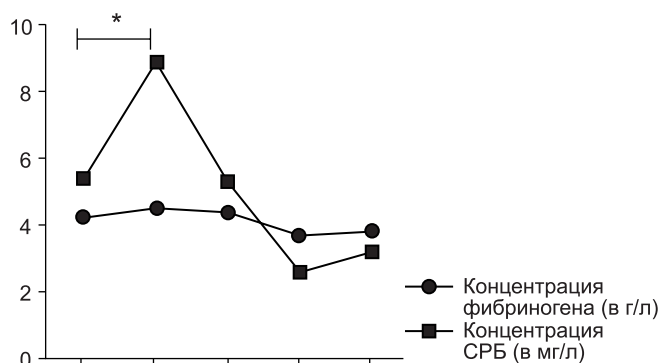


Рис. 4. Сравнение концентрации CRP и фибриногена в разные сроки после ЧКВ у пациентов с ИБС.

ЧКВ [10, 11, 13, 15, 16]. Также группа авторов выявила повышение содержания провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α и CRP после реваскуляризации миокарда [5, 26]. В настоящем исследовании мы оценили провоспалительный статус при помощи измерения концентрации фибриногена и CRP. Концентрация фибриногена и CRP достоверно повышалась на 1–3-и сутки и затем падала спустя 3 мес после ЧКВ ($p < 0,05$). Это согласуется с современной концепцией атерогенеза, в которой воспаление непосредственно связано с активацией факторов свертывания, в том числе тромбина. Для оценки дисфункции эндотелия мы измеряли концентрацию Ан 5, который является ранним маркером повреждения эндотелия. Хотя из 37 пациентов мы определили сывороточную концентрацию Ан 5 только у 8, страдающих стабильной ИБС, выявили достоверную связь между повышением ETP и повышением содержания Ан 5 ($p = 0,0008$; $r = 0,57$). Повышение концентрации Ан 5 может свидетельствовать о нарушении микроциркуляции и активации тромбина [3]. Так, обнаружено, что ингибирование связывания кардиолипина и Ан 5 может приводить к снижению ТГТ у больных с венозными тромбозами [22].

Таким образом, мы наблюдаем активацию коагуляционного гемостаза на 1–3-и сутки после ЧКВ с помощью ТГТ, в то время как АЧТВ, протомбиновый индекс по Квику, D-димер, содержание антитромбин III не изменяются, что говорит о том, что данная методика более чувствительна в диагностике гиперкоагуляции. Однако мы не обнаружили значимых различий по показателям ТГТ у пациентов со стабильной ИБС и здоровых лиц, это обуславливает необхо-

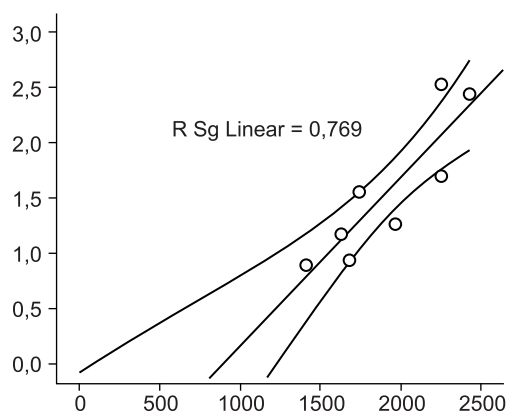


Рис. 5. Положительная корреляция между концентрацией Ан 5 в сыровотке крови и ETP плазмы в исследовании ТГТ у пациентов с ИБС на 1–3-и сутки после ЧКВ.

По горизонтали – ETP (в нМоль/мин); по вертикали – содержание (в нг/мл) Ан 5.

димось дальнейшего поиска методов диагностики нарушения системы гемостаза при атеросклерозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Акчурин Р. С., Карпов Ю. А., Лупанов В. П., Марцевич С. Ю., Поздняков Ю. М. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6): (Приложение 4).
- Наместников Ю. А., Головина О. Г., Матвиенко О. Ю., Николаева А. Е., Хаит Е. А., Папаян Л. П. Условия постановки теста генерации тромбина для выявления состояний гиперкоагуляции. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 7.
- Смирнов А. В., Петрищев Н. Н., Добронравов В. А., Ментушина М. А. Значения аннексина 5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек. Нефрология. 2005; 9(4).
- Шмелева В. М., Папаян Л. П., Ягашкина С. И. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009; 11(1): 37–44.
- Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 145(2): 248–53.
- Ay L., Kopp H. P., Brix J. M., Ay C., Quehenberger P., Scherthner G. H., Pabinger I., Scherthner G. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(4): 759–65.
- Beijers H. J., Ferreira I., Spronk H. M., Bravenboer B., Dekker J. M., Nijpels G. et al. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the Hoorn study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(12): 2639–47.
- Borisoff J. I., Heeneman S., Kilinc E., Kassak P., Van Oerle R., Winckers K. et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010; 122(8): 821–30.
- Borisoff J. I., Joosen I. A., Versteyleen M. O., Spronk H. M., ten Cate H., Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(12): 1201–10.
- Borisoff J. I., Spronk H. M., Heeneman S., ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc. Res.* 2009; 82(3): 392–403.
- Borisoff J. I., Spronk H. M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(18): 1746–60.
- Carcaillon L., Alhenc-Gelas M., Bejot Y., Spaft C., Ducimetiere P., Ritchie K. et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(6): 1445–51.
- Esmo C. T. The interactions between inflammation and coagulation. *Br. J. Haematol.* 2005; 131(4): 417–30.
- Fritsch P., Kleber M., Rosenkranz A., Fritsch M., Muntean W., Mangge H. et al. Haemostatic alterations in overweight children: associations between metabolic syndrome, thrombin generation, and fibrinogen levels. *Atherosclerosis.* 2010; 212(2): 650–5.
- Gaspardone A., Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(12A): 65L–70.
- Gomes W. J., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann. Thorac Surg.* 2006; 81(5): 1918–25.
- Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(16): 1685–95.
- Hemker H. C., Al Dieri R., De Smedt E., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb. Haemost.* 2006; 96(5): 553–61.
- Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003; 33(1): 4–15.
- Hemker H. C., Giesen P. L., Ramjee M., Wagenvoort R., Beguin S. Hie thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb. Haemost.* 2000; 83(4): 589–91.
- Huber-Lang M., Sarma J. V., Zetoune F. S., Rittirsch D., Neff T. A., McGuire S. R. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat. Med.* 2006; 12(6): 682–7.
- Jans S. W., de Jong Y. F., Reutelingsperger C. P., van der Vusse G. J., van Bilsen M. Differential expression and localization of annexin V in cardiac myocytes during growth and hypertrophy. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 178(1): 229–36.
- Laszik Z. G., Zhou X. J., Ferrell G. L., Silva F. G., Esmo C. T. Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(3): 797–802.
- Levi M., van der Poll T., Buller H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004; 109(22): 2698–704.
- Macfarlane R. G., Biggs R. A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J. Clin. Pathol.* 1953; 6(1): 3–8.
- Navarro-Lopez F., Francino A., Serra A., Enjuto M., Reverter J. C., Jimenez de Anla T. Late T-lymphocyte and monocyte activation in restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism? *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 50(5): 465–72.
- Pyo R. T., Sato Y., Mackman N., Taubman M. B. Mice deficient in tissue factor demonstrate attenuated intimal hyperplasia in response to vascular injury and decreased smooth muscle cell migration. *Thromb. Haemost.* 2004; 93(3): 451–8.
- Rudez G., Janssen N. A., Kilinc E., Leebeek F. W., Gerlofs-Nijland M. E. et al. Effects of ambient air pollution on hemostasis and inflammation. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(6): 995–1001.
- Rudez G., Meijer P., Spronk H. M., Leebeek F. W., ten Cate H., Klufft C. et al. Biological variation in inflammatory and hemostatic markers. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7(8): 1247–55.
- Tripodi A., Branch A., Chantarangkul V., Clerici M., Merati G., Artoni A. et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 31(2): 165–72.
- Undas A., Gissel M., Kwasny-Krochin B., Glusko P., Mann K. G., Brummel-Ziedins K. E. Thrombin generation in rheumatoid arthritis: dependence on plasma factor composition. *Thromb. Haemost.* 2010; 104(2): 224–30.
- Undas A., Jankowski M., Kaczmarek P., Sladek K., Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: dependence on plasma factor composition. *Thromb. Res.* 2011; 128(4): e24–8.
- Versteeg H. H., Ruf W. Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. *Semin Thromb. Hemost.* 2006; 32(1): 24–32.
- Wilcox J. N., Noguchi S., Casanova J. Extrahepatic synthesis of factor VII in human atherosclerotic vessels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(1): 136–41.
- Wilcox J. N., Smith K. M., Schwartz S. M., Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86(8): 2839–43.

REFERENCES

- Akchurin R. S., Karpov Yu. A., Lupanov V. P., Martsevich S. Yu., Pozdnyakov Yu. M. Guidelines for diagnostic and treatment angina pectoris. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2008; 7(6). (in Russian)
- Namestnikov Yu. A., Golovina O. G., Matvienko O. Yu., Nikolaeva A. E., Khaite E. A., Papayan L. P. The conditions of arrangement of the thrombin generation test to detect the hypercoagulation status. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2011; 7. (in Russian)
- Smirnov A. V., Petrishchev N. N., Dobronravov V. A., Mentushina M. A. Significance of annexin-5 in evaluation of the degree of endothelial dysfunction at the preclinical stage of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Nefrologiya.* 2005; 9(4) (in Russian)
- Shmeleva V. M., Papayan L. P., Yagashkina S. I. Activation of the hemostasis in patients with chronic heart failure. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2009; 11(1): 37–44. (in Russian)
- Almagor M., Keren A., Banai S. Increased C-reactive protein level after coronary stent implantation in patients with stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2003; 145(2): 248–53.
- Ay L., Kopp H. P., Brix J. M., Ay C., Quehenberger P., Scherthner G.

- G. H., Pabinger I., Scherthner G. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(4): 759–65.
7. Beijers H. J., Ferreira I., Spronk H. M., Bravenboer B., Dekker J. M., Nijpels G. et al. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the Hoorn study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(12): 2639–47.
 8. Borissoff J. I., Heeneman S., Kilinc E., Kassak P., Van Oerle R., Winckers K. et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010; 122(8): 821–30.
 9. Borissoff J. I., Joosen I. A., Versteylem M. O., Spronk H. M., ten Cate H., Hofstra L. Accelerated in vivo thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(12): 1201–10.
 10. Borissoff J. I., Spronk H. M., Heeneman S., ten Cate H. Is thrombin a key player in the 'coagulation-atherogenesis' maze? *Cardiovasc. Res.* 2009; 82(3): 392–403.
 11. Borissoff J. I., Spronk H. M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(18): 1746–60.
 12. Carcaillon L., Alhenc-Gelas M., Bejot Y., Spaft C., Ducimetiere P., Ritchie K. et al. Increased thrombin generation is associated with acute ischemic stroke but not with coronary heart disease in the elderly: the Three-City cohort study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(6): 1445–51.
 13. Esmon C. T. The interactions between inflammation and coagulation. *Br. J. Haematol.* 2005; 131(4): 417–30.
 14. Fritsch P., Kleber M., Rosenkranz A., Fritsch M., Muntean W., Mangge H. et al. Haemostatic alterations in overweight children: associations between metabolic syndrome, thrombin generation, and fibrinogen levels. *Atherosclerosis.* 2010; 212(2): 650–5.
 15. Gasparidone A., Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96(12A): :65L–70.
 16. Gomes W. J., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann. Thorac Surg.* 2006; 81(5): 1918–25.
 17. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(16): 1685–95.
 18. Hemker H. C., Al Dieri R., De Smedt E., Beguin S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb. Haemost.* 2006; 96(5): 553–61.
 19. Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003; 33(1): 4–15.
 20. Hemker H. C., Giesen P. L., Ramjee M., Wagenvoort R., Beguin S. Hie thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb. Haemost.* 2000; 83(4): 589–91.
 21. Huber-Lang M., Sarma J. V., Zetoune F. S., Rittirsch D., Neff T. A., McGuire S. R. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat. Med.* 2006; 12(6): 682–7.
 22. Jans S. W., de Jong Y. F., Reutelingsperger C. P., van der Vusse G. J., van Bilsen M. Differential expression and localization of annexin V in cardiac myocytes during growth and hypertrophy. *Mol. Cell. Biochem.* 1998; 178(1): 229–36.
 23. Laszik Z. G., Zhou X. J., Ferrell G. L., Silva F. G., Esmon C. T. Down-regulation of endothelial expression of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin in coronary atherosclerosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 159(3): 797–802.
 24. Levi M., van der Poll T., Buller H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004; 109(22): 2698–704.
 25. Macfarlane R. G., Biggs R. A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J. Clin. Pathol.* 1953; 6(1): 3–8.
 26. Navarro-Lopez F., Francino A., Serra A., Enjuto M., Reverter J. C., Jimenez de Anla T. Late T-lymphocyte and monocyte activation in restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism? *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 50(5): 465–72.
 27. Pyo R. T., Sato Y., Mackman N., Taubman M. B. Mice deficient in tissue factor demonstrate attenuated intimal hyperplasia in response to vascular injury and decreased smooth muscle cell migration. *Thromb. Haemost.* 2004; 93(3): 451–8.
 28. Rudez G., Janssen N. A., Kilinc E., Leebeek F. W., Gerlofs-Nijland M. E. et al. Effects of ambient air pollution on hemostasis and inflammation. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(6): 995–1001.
 29. Rudez G., Meijer P., Spronk H. M., Leebeek F. W., ten Cate H., Klufft C. et al. Biological variation in inflammatory and hemostatic markers. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7(8): 1247–55.
 30. Tripodi A., Branch J. A., Chantarangkul V., Clerici M., Merati G., Artoni A. et al. Hypercoagulability in patients with type 2 diabetes mellitus detected by a thrombin generation assay. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 31(2): 165–72.
 31. Undas A., Gissel M., Kwasny-Krochin B., Gluszek P., Mann K. G., Brummel-Ziedins K. E. Thrombin generation in rheumatoid arthritis: dependence on plasma factor composition. *Thromb. Haemost.* 2010; 104(2): 224–30.
 32. Undas A., Jankowski M., Kaczmarek P., Sladek K., Brummel-Ziedins K. Thrombin generation in chronic obstructive pulmonary disease: dependence on plasma factor composition. *Thromb. Res.* 2011; 128(4): e24–8.
 33. Versteeg H. H., Ruf W. Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. *Semin Thromb. Hemost.* 2006; 32(1): 24–32.
 34. Wilcox J. N., Noguchi S., Casanova J. Extrahepatic synthesis of factor VII in human atherosclerotic vessels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23(1): 136–41.
 35. Wilcox J. N., Smith K. M., Schwartz S. M., Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989; 86(8): 2839–43.

Поступила 21.10.14

Received 21.10.14