

ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА В ОЦЕНКЕ РИСКА ПОВТОРНОЙ ОПЕРАЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

О.С. Напалкова^{1,2}, В.Л. Эмануэль², М.А. Карпенко¹, Т.В. Вавилова¹, Г.А. Березовская^{1,2},
А.Н. Яковлев¹, В.А. Юдина¹, Е.Ю. Васильева¹, С.В. Лапин², А.В. Тишков²

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации¹;
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации²;
Санкт-Петербург, Россия

При обследовании 63 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ), для комплексного анализа системы гемостаза использовали тест генерации тромбина (ТГТ). В группу контроля вошли 23 практически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту. Обнаружено снижение активности системы протеина С, а также замедление времени инициации свертывания у больных ИБС, что предположительно является компенсаторной реакцией в ответ на дисфункцию эндотелия и хроническое воспаление сосудистой стенки.

При наблюдении пациентов в течение двух лет после выписки отмечено, что 13 из 63 больных были госпитализированы на повторную операцию реваскуляризации миокарда в результате рестеноза стента или стеноза коронарных артерий другой локализации. У этих пациентов до повторной операции выявлен повышенный уровень эндогенного тромбинового потенциала (1946 ± 283 нмоль \times мин) в сравнении с пациентами, у которых ЧКВ прошло клинически успешно (1676 ± 343 нмоль \times мин). Также в этой группе пациентов частота лиц с атеросклерозом церебральных артерий и инфарктом миокарда в анамнезе была значимо выше, чем у пациентов без осложнений.

Таким образом, повышение показателей ТГТ у пациентов, перенесших ЧКВ, отражает риск повторной операции реваскуляризации и может использоваться как дополнительный критерий прогнозирования риска неблагоприятных исходов ЧКВ и прогрессирования атеросклероза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца — атеросклероз — чрескожная операция реваскуляризации миокарда — тест генерации тромбина — воспаление — гиперкоагуляция.

THROMBIN GENERATION TEST IN RISK ASSESSMENT FOR REOPERATION OF MYOCARDIUM REVASCULARIZATION

O.S. Napalkova^{1,2}, V.L. Emanuel², M.A. Karpenko¹, T.V. Vavilova¹, G.A. Berezovskaya^{1,2},
A.N. Yakovlev¹, V.A. Yudina¹, E.Yu. Vasileva¹, S.V. Lapin², A.V. Tishkov²

Federal Almazov North-West Medical Research Center¹;
First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg²; Saint-Petersburg, Russia

We used thrombin generation test (TGT) for complex analysis of hemostasis in 63 patients with ischemic heart disease (IHD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Control group included 23 practically healthy donors comparable in sex and age. We found activity decreasing of protein C system and slowing time of coagulation initiation in patients with IHD what was presumed to be compensatory reaction in response to endothelial dysfunction and chronic inflammation of vessel wall.

After observing patients within two years after discharge we noted that 13 of 63 patients were hospitalized for repeated myocardium revascularization because of stent restenosis or stenosis of other localization. In these patients before reoperation elevated level of endogenous thrombin potential (1946 ± 283 nmol \times min) was revealed in comparison with patients who were clinically

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Напалкова Ольга Сергеевна — врач клинико-диагностической лаборатории в научно-методическом центре по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ; м. н. с. научно-исследовательской лаборатории кардиоангиологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

E-mail: olga4403@gmail.com

Статья поступила 28.10.2015, принята к печати 29.01.2016.

successful after PCI (1676 ± 343 nmol \times min). Also in this patient group frequency of persons with atherosclerosis of cerebral arteries and myocardial infarction in anamnesis was significantly higher than in patients without complications.

Thus increasing of TGT parameters in patients undergoing PCI reflects the risk of repeated revascularization and may be used as additional criteria for risk prediction of adverse PCI outcomes and atherosclerosis progression.

Key words: *ischemic heart disease — atherosclerosis — percutaneous coronary revascularization — thrombin generation test — inflammation — hypercoagulation.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в общей смертности в России. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). В нашей стране ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех сердечно-сосудистых заболеваний — 28% случаев. Вместе с тем реальное количество больных ИБС существенно больше. По данным российского Регистра острого коронарного синдрома (РЕКОРД), почти у половины больных с острой коронарной недостаточностью первым проявлением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ). Поэтому можно предполагать, что только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным. Мужчины, страдающие стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует.

Ведущим способом хирургического лечения стеноза коронарных артерий при ишемии миокарда является стентирование с помощью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В Российской Федерации ЧКВ у больных ИБС занимает первое место в спектре всех рентгеноэндоваскулярных лечебных вмешательств — 51674 (66,3%) из 77985 процедур, проведенных в 2010 году. По данным разных авторов, общая частота осложнений при выполнении ЧКВ колеблется от 0,5% до 11% в зависимости от конкретной клинической ситуации, накопленного опыта и мастерства рентгеноэндоваскулярных специалистов, от используемого инструментария и лекарственных средств [1]. Осложнения, развивающиеся в интра- и послеоперационном периодах, значительно снижают безопасность и эффективность рентгеноэндоваскулярных операций, нередко требуют выполнения экстренного хирургического вмешательства, а порою становятся причиной летального исхода.

В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology/American Heart Association — ACC/AHA) по проведению ЧКВ, осложнения делятся на серьезные (такие как смерть, ИМ и инсульт) и незначительные. К последним отно-

сятся проходящая ишемическая атака, осложнения в месте доступа, почечная недостаточность. Дополнительные специфические осложнения включают внутрикоронарный тромбоз, перфорацию коронарной артерии, тампонаду и аритмии.

Частным случаем осложнений после ЧКВ является рестеноз стента. Реакция на механическое повреждение представляет собой многофакторный механизм, сочетающий стимуляцию факторов роста, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, образование тромба, миграцию тромбоцитов и эластическое ремоделирование сосудистой стенки. Для этого процесса также характерно уменьшение размера сосуда (или отсутствие компенсаторного увеличения); высказывались предположения о том, что попытки уменьшить частоту рестеноза терпели неудачу частично из-за недооценки важности этого фактора. Сегодня общепризнан тот факт, что ответ на повреждение артерии является непрерывным, а не дихотомическим процессом, происходящим в определенной степени у всех пациентов [2]. Осложнения ЧКВ в виде рестеноза стента обуславливаются множеством клинических факторов (диабет, нестабильная стенокардия/ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST и предшествующий рестеноз), патанатомических факторов (стеноз проксимальной части передней нисходящей артерии, малый диаметр сосудов, полная окклюзия, большая протяженность поражения, стенозы венозных шунтов) и особенностями самого вмешательства. Возможность интегрировать эти факторы и предсказать риск рестеноза после ЧКВ у отдельно взятого пациента остается чрезвычайно трудной задачей.

Поиск прогностических лабораторных маркеров риска развития неблагоприятных исходов ЧКВ остается актуальным. Непосредственным осложнением после ЧКВ может стать ИМ, ранними биомаркерами которого являются МВ-КФК и тропонины T и I. Доказано клиническое значение повышения уровня МВ-КФК в 3–5 раз от нормального при ИМ без зубца Q. Также выдвигается предположение о том, что повышение уровня МВ-КФК более чем в 5 раз связано с ухудшением исхода ЧКВ [3, 4]. Значительное изолированное увеличение МВ-КФК в большинстве случаев считается сопутствующим осложнением ЧКВ. После ЧКВ часто происходит подъем содержания тропонинов T или I; время наступления этих пи-

ковых повышений точно не определено. Незначительные повышения, по всей видимости, не имеют прогностического значения, в то время как выраженные повышения ассоциируются с ухудшением исхода на первый год наблюдения. Подъем уровня тропонина Т или I после ЧКВ происходит чаще, чем повышение уровня МВ-КФК [5].

В настоящее время не существует лабораторного маркера риска развития рестеноза стента или стеноза коронарных артерий другой локализации, приводящих к повторной операции реваскуляризации миокарда. Атеросклероз является системным заболеванием и тесно связан с воспалительным процессом в стенке сосуда и системой гемостаза. Доказано, что в развитии и прогрессировании атеросклеротической бляшки играют роль прокоагулянтные изменения системы гемостаза. Тромбин является ключевым ферментом гемостаза, а также участвует в пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, в воспалении сосудистой стенки, модулирует сосудистый тонус. Этот фермент занимает центральное место в каскаде реакций факторов свертывания, поэтому все изменения в системе гемостаза оказывают влияние на скорость образования и количество тромбина. Новый тест генерации тромбина (ТГТ) представляет интерес с точки зрения выявления состояния гиперкоагуляции у пациентов с атеросклеротическими поражениями коронарных сосудов и возможности применения его результатов в качестве критериев риска осложнений после ЧКВ.

Цель исследования: определить значение теста генерации тромбина в прогнозировании повторных операций реваскуляризации миокарда у больных с ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 63 человека (15 женщин и 48 мужчин) с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия II–III ФК, средний возраст — 59 ± 8 лет. Пациентам проводилась механическая реваскуляризация миокарда с помощью стентирования коронарных артерий в отделении рентгеноэндоваскулярной хирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Критерии исключения из исследования: острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность III или IV стадии (классификация Стражеско–Василенко), пороки сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, фракция выброса менее 35%, он-

кологические заболевания, туберкулез. В группу контроля вошли 23 практически здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных ИБС.

Показания для планового ЧКВ у больных с ИБС: недостаточная эффективность медикаментозной терапии и выявление гемодинамически значимых (более 75%) стенозов коронарных артерий. В кардиологическом стационаре пациенты принимали клопидогрел 75 мг и аспирин 100 мг. Во время ЧКВ вводился гепарин в дозе 75 МЕ на 1 кг массы тела больного. Клиническое наблюдение пациентов с ИБС осуществлялось в течение двух лет после выписки. В результате мониторинга 13 из 63 больных ИБС, перенесших ЧКВ, были госпитализированы на повторную операцию реваскуляризации миокарда в результате рестеноза ($n = 7$) или образования гемодинамически значимого стеноза в другой части коронарного русла ($n = 6$).

Для проведения ТГТ и биохимических тестов венозную кровь отбирали накануне ЧКВ в вакуумные пробирки, содержащие 3,2% цитрата натрия основного в концентрации 0,109 М. Во всех случаях использовали иглы диаметром 1,2 мм, антикоагулянт в пробирках был комнатной температуры, соотношение крови и антикоагулянта составляло 9:1. Для анализа использовали бедную тромбоцитами плазму, которую получали двойным центрифугированием: кровь центрифугировали 10 минут при 130 g, затем супернатант центрифугировали 30 минут при 2500 g.

Тропонин I и КФК-МВ измеряли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах на автоматическом анализаторе Architect i2000SR (Abbot, США).

В ТГТ были использованы реагенты производства Thrombinoscope bv (Нидерланды). 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 проводили параллельно с генерацией тромбина в каждом исследуемом образце плазмы. Все пробы анализировали в дублях на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Построение и расчет показателей кривых генерации тромбина проводили с помощью программного обеспечения Thrombinoscope®, версия 3.0.0.26 [6].

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

Для оценки активности системы протеина С использовали триггерный реагент с добавлением тромбомодулина (ТМ). Для определения степени чувстви-

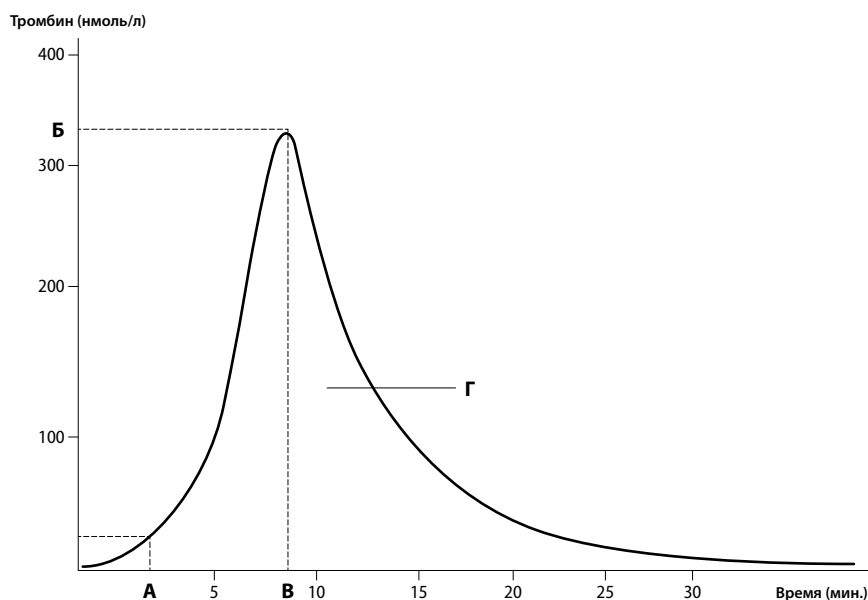


Рис. 1. Кривая генерации тромбина и измеряемые параметры.

А — время инициации свертывания (Lag time — LT, мин.); Б — пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin — Peak thr, нмоль/л); В — время достижения пиковой концентрации тромбина (Time to peak — ttPeak, мин.); Г — эндогенный тромбиновый потенциал, площадь под кривой генерации тромбина (ETP, нмоль × мин).

тельности к ТМ рассчитывали процент снижения ETP (% ETP), отражающий разницу значений ETP до и после добавления в тест ТМ, по формуле:

$$\% \text{ ETP} = \frac{(\text{ETP} - \text{ETP}/\text{TM})}{\text{ETP}} \times 100\%$$

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программного обеспечения SPSS Statistics 17.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для анализа различий по показателям ТГТ в группе пациентов с ИБС и в группе контроля применяли t-критерий Стьюдента. Полученные данные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm m$). Для анализа качественных данных независимых выборок использовали критерий χ^2 Пирсона. Для анализа взаимосвязей между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении результатов измерения параметров ТГТ у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, с группой контроля была обнаружена достоверная задержка времени инициации свертывания у больных — $3,1 \pm 0,58$ и $2,7 \pm 0,61$ минут, соответственно ($p < 0,05$). Проведение модифицированного ТГТ с добавлением в реактентную смесь ТМ (табл. 1) выявило снижение ответа на введение этого фермента, которое проявилось значимо ($p < 0,05$) более низким значением процента снижения ETP у больных ИБС (43,4%) по сравнению с контролем (54,4%).

Также была обнаружена положительная взаимосвязь ($r = 0,27$; $p < 0,05$) увеличения показателя ETP с повышением коэффициента атерогенности (рис. 2).

Таблица 1

Значения показателей теста генерации тромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца ($M \pm m$)

	Показатели	Здоровые лица (n=23)	Пациенты с ИБС (n=63)	p
Без тромбомодулина	LT (мин)	$2,7 \pm 0,61$	$3,1 \pm 0,58^*$	0,04
	ETP (нмоль × мин)	$1645,0 \pm 174,9$	$1744,5 \pm 386,8$	0,64
	Peak thr (нмоль/л)	$249,4 \pm 70,8$	$260,1 \pm 61,2$	0,55
	ttPeak (мин)	$6,5 \pm 1,9$	$6,9 \pm 1,4$	0,13
С тромбомодулином	LT/TM (мин)	$2,6 \pm 0,47$	$2,7 \pm 0,32$	0,48
	ETP/TM (нмоль × мин)	$746,0 \pm 232,2$	$987,8 \pm 357,2^*$	0,003
	Peak thr/TM (нмоль/л)	$151,0 \pm 52,3$	$174,8 \pm 68,7$	0,61
	ttPeak/TM (мин)	$5,6 \pm 0,7$	$6,0 \pm 3,4$	0,93
	% ETP	$54,4 \pm 18,4$	$43,4 \pm 13,7^*$	0,009

Примечание: * $p < 0,05$ — различия достоверны по сравнению со здоровыми лицами.

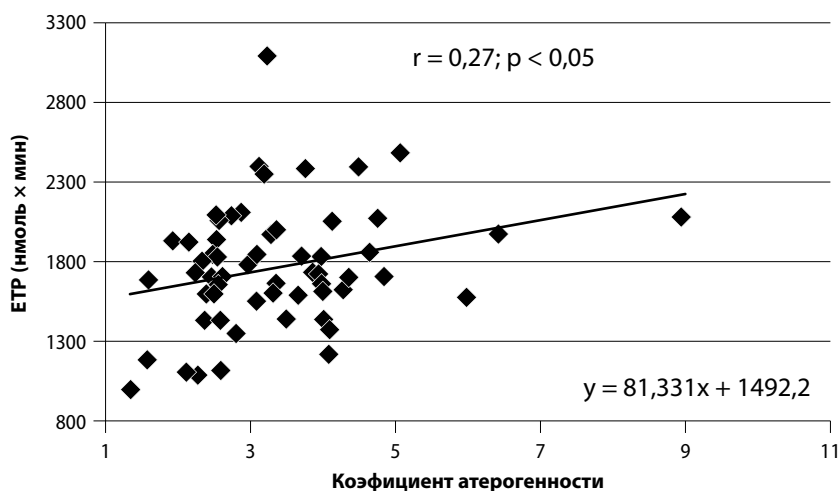


Рис. 2. Положительная корреляция между коэффициентом атерогенности в сыворотке крови и эндогенным тромбиновым потенциалом плазмы в исследовании теста генерации тромбина у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Мы наблюдали пациентов в течение двух лет после оперативного вмешательства. По результатам мониторинга больные были разделены на 2 подгруппы. В I подгруппе (n = 50) ЧКВ прошло клинически успешно. Во II подгруппе больных с ИБС были рецидивы стеноза коронарных артерий в зоне локализации стента (n = 7) или в другой части коронарного русла (n = 6). У пациентов, повторно госпитализированных на реваскуляризацию миокарда, мы обнаружили достоверно (p < 0,05) более высокие значения ETP плазмы (1946 ± 283 нмоль × мин) по сравнению с больными, у которых ЧКВ прошло клинически успешно (1676 ± 343 нмоль × мин) (рис. 3).

Для оценки диагностической информативности показателя ETP в ТГТ использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), который позволил определить соотношение чувствительности и специфичности при различных пороговых значениях для больных с повторным коронарным вмешательством (рис. 4). Показатель порогового значения (cut off) ETP составляет 1925,5 нмоль × мин с умеренной чувствительностью (72%) и высокой специфичностью (85%). Площадь под ROC-кривой составила 0,77. Отношение шансов (OR) составляло [OR] = 10,2 с доверительным интервалом [ДИ] 95% 2,5–38,6, что свидетельствует о прогностической значимости теста.

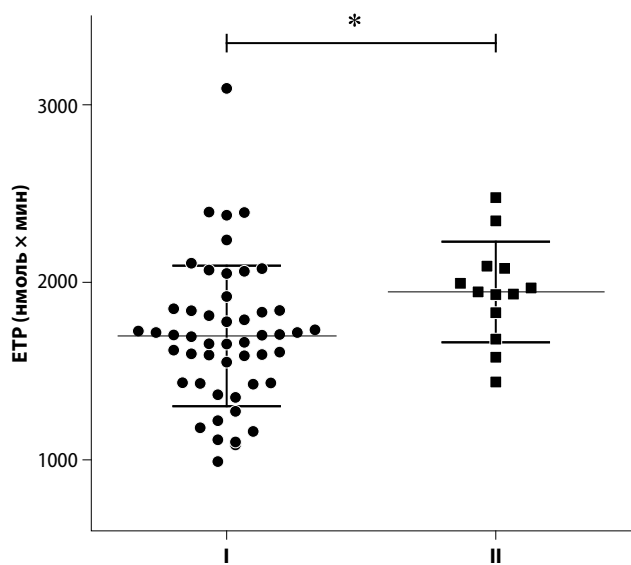


Рис. 3. Эндогенный тромбиновый потенциал у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

I — пациенты с ИБС без осложнений после ЧКВ (n = 50); II — пациенты с ИБС, которым выполнена повторная операция реваскуляризации миокарда (n = 13); *p < 0,05 — различия достоверны.

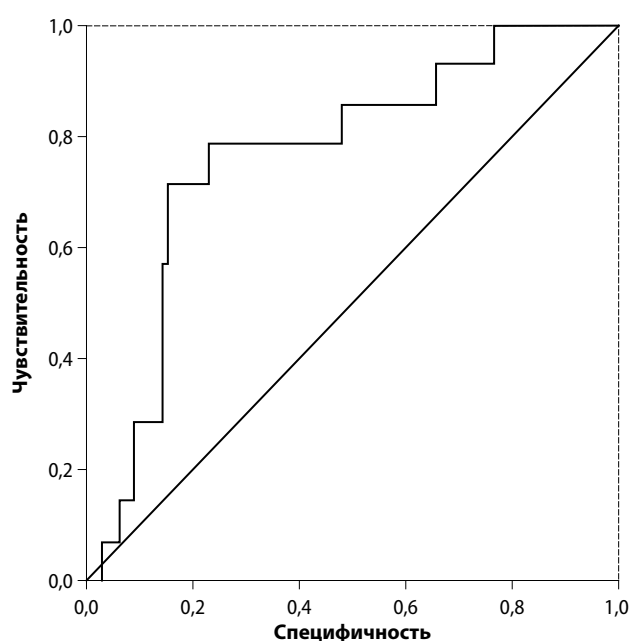


Рис. 4. ROC-кривая соотношения чувствительности и специфичности показателя эндогенного тромбинового потенциала у пациентов с повторным коронарным вмешательством и в группе пациентов с клинически успешным чрескожным коронарным вмешательством.

Также мы провели оценку клинических факторов риска осложнений после ЧКВ у пациентов с ИБС с повторным вмешательством по сравнению с больными, не имевшими осложнений. Выявлено, что встречаемость пациентов с атеросклерозом церебральных сосудов и с ИМ в анамнезе была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе пациентов, перенесших повторную операцию реваскуляризации миокарда (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании на начальном этапе было выполнено сравнение показателей ТГТ у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ, с группой контроля, что позволило выявить достоверное замедление времени начала свертывания (Lag time $3,10 \pm 0,58$ против $2,70 \pm 0,61$ минут, соответственно) у пациентов с ИБС. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, которые связывают замедление Lag time с активацией ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). Они показали, что влияние TFPI на генерацию тромбина велико и связано с дисфункцией эндотелия, которая ведет к повышенной секреции TFPI у пациентов с нестабильным атеросклерозом [7].

Для исследования антикоагулянтного ответа, связанного с функционированием системы протеина С, в ТГТ добавляли ТМ, который является необходимым участником запуска данной системы. В результате мы обнаружили достоверное снижение активации системы протеина С у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Система протеина С облада-

ет антикоагулянтными, противовоспалительными, цитопротективными свойствами. Взаимодействуя с рецепторами семейства PAR (протеаз-активируемые рецепторы), протеин С повышает целостность барьера эндотелия, снижает продукцию фактора некроза опухоли α моноцитами, ингибирует продукцию цитокинов, миграцию лейкоцитов. Интересные данные были получены на моделях трансгенных мышей, дефицитных по ApoE и мутантных по ТМ, которые находились на высококалорийной диете. Данная линия мышей имела подтвержденную гиперкоагуляцию плазмы крови и атеросклероз коронарных артерий. Введение прямого ингибитора тромбина дабигатрана или рекомбинантного протеина С в течение 6 недель снижало образование бляшки, степень стеноза, отношение интима/медиа и вызывало положительное ремоделирование [8]. В нашем исследовании наблюдалось снижение активности системы протеина С у пациентов со стабильной ИБС. Мы рассматриваем эти изменения как компенсаторную реакцию в ответ на хроническое воспаление в стенке сосуда и дисфункцию эндотелия. Достоверная корреляция повышения эндогенного тромбинового потенциала с увеличением индекса атерогенности подтверждает взаимосвязь гемостатических реакций с развитием атеросклероза.

В течение двух лет наблюдения 13 пациентов из 63, перенесших ЧКВ, были повторно прооперированы по поводу стеноза коронарных артерий или рестеноза стента. У этой группы пациентов имело место достоверное увеличение эндогенного тромбинового потенциала до ЧКВ. Таким образом, у пациентов с ИБС, перенесших повторную операцию реваску-

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство

Фактор риска	Пациенты с ИБС и клинически успешным ЧКВ (n = 50)	Пациенты с ИБС и повторной операцией реваскуляризации миокарда (n = 13)	P
Атеросклероз церебральных артерий (n,%)	30 (60)	11 (84,63)*	0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе (n,%)	27 (54)	11 (84,6)*	0,04
Курение (n,%)	37 (74)	10 (76,9)	0,71
Возраст (лет, M \pm m)	57,8 \pm 7,0	58,0 \pm 10,6	0,65
Липопротеины низкой плотности (ммоль/л, M \pm m)	2,70 \pm 0,89	2,70 \pm 1,01	0,97
Сахарный диабет (n,%)	16 (32)	3 (23,1)	0,71
Индекс массы тела (M \pm m)	29,6 \pm 4,3	30,0 \pm 3,5	0,67
Соотношение по полу женщины/мужчины (n/n)	12/38	3/10	0,97
Артериальная гипертензия (n,%)	44 (88)	11 (84,6)	0,62
Наличие лекарственного покрытия стента (n,%)	13 (26)	2 (15,4)	0,21
КФК-МВ (Ед/л, M \pm m)	16,3 \pm 8,5	14,3 \pm 4,3	0,44
Тропонин (нг/мл, M \pm m)	0,02 \pm 0,05	0,001 \pm 0,010	0,47

Примечание: * $p < 0,05$ — различия между группами достоверны.

ляризации миокарда, мы наблюдали гиперкоагуляцию, выявленную до ЧКВ, что может являться дополнительным критерием в оценке риска рецидива стеноза коронарных артерий ([OR] = 10,2; [ДИ] 95%: 2,5–38,6). Аналогичные результаты были получены *Loeffen et al* (2015), которые обследовали 63 пациента с ИБС, перенесших ЧКВ: у 23 пациентов развился рестеноз стента, и 40 больных не имели осложнений после реваскуляризации. Авторы обнаружили повышение показателей ТГТ у больных с тромбозом стента по сравнению с группой пациентов, не имевших осложнений после хирургического вмешательства. Для оценки роли внутреннего пути активации свертывания они использовали модификацию ТГТ с добавлением ингибитора внешнего пути (ингибитора VIIa) и отсутствием тканевого фактора в реагентной смеси. В результате эксперимента они обнаружили, что повышение генерации тромбина у пациентов с тромбозом стента происходило преимущественно за счет активации внутреннего пути. Таким образом, исследователи предполагают, что влияя на пусковой фактор внутреннего пути посредством антикоагулянтной терапии, можно избежать тромбоза стента [9].

Рестеноз стента и прогрессирование атеросклероза имеют многофакторную природу и, в отличие от очевидной роли тромбоцитов, потенциальная вовлеченность коагуляционного звена системы свертывания в значительной степени не определена. Наше исследование продемонстрировало повышенное образование тромбина у пациентов с ИБС, которым была проведена повторная операция реваскуляризации миокарда. Данная технология может являться дополнительным критерием в оценке риска повторного оперативного вмешательства. Повышение ЕТР до ЧКВ увеличивает риск повторного рестеноза и неблагоприятного течения атеросклероза в 10 раз ([OR] = 10,2; [ДИ] 95%: 2,5–38,6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекаян Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З. и др. Большие кардиальные осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах — предикторы, причины развития, методы профилактики и алгоритмы лечебных мероприятий // Креативная кардиология. — 2011. — № 1. — С. 28–40.
2. Kuntz R.E., Baim D.S. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88, № 3. — P. 1310–1323.
3. Abdelmeguid A.E., Topol E.J. The myth of the myocardial 'infarctlet' during percutaneous coronary revascularization procedures // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94, № 12. — P. 3369–3375.
4. Califf R.M., Abdelmeguid A.E., Kuntz R.E. et al. Myonecrosis after revascularization procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 31, № 2. — P. 241–251.
5. Levine G.N., Kern M.J., Berger P.B. et al. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139, № 2. — P. 123–136.
6. Наместников Ю.А., Головина О.Г., Матвиенко О.Ю. и др. Тест генерации тромбина — условия постановки теста для выявления состояний гиперкоагуляции // *Клин. лаб. диагностика*. — 2011. — № 7. — С. 35–38.
7. Smid M, Dielis AW, Winkers M. et al. Thrombin generation in patients with a first acute myocardial infarction // *J. Thromb. Haemost.* — 2011. — Vol. 9, № 3. — P. 450–456.
8. Borissoff J.I., Otten J.J., Heeneman S. et al. Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein E-deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil-dependent manner // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — e55784 (doi: 10.1371/journal.pone.0055784).
9. Loeffen R., Godschalk T.C., van Oerle R. et al. The hypercoagulable profile of patients with stent thrombosis // *Heart*. — 2015. — Vol. 101, № 14. — P. 1126–1132.