

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ

К.м.н. Г.А. БЕРЕЗОВСКАЯ,^{1,3} д.м.н., профессор Н.Н. ПЕТРИЩЕВ^{1,3}, д.м.н., профессор Л.П. ПАПАЯН², д.м.н., профессор М.А. КАРПЕНКО³, к.м.н. О.А. СМИРНОВА², Т.В. ЛАЗОВСКАЯ⁴, О.С. НАПАЛКОВА¹

Цель исследования — изучить возможности использования теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме для оценки вклада системы протеина С в развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после интракоронарного стентирования. Материалом для исследования являлась венозная кровь 63 больных ИБС в возрасте от 53 до 77 лет, полученная до и в первые сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), получавших антиагрегантные и антикоагулянтные препараты в стандартных дозировках, а также 35 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без клинических проявлений ИБС и не получавших данные препараты с какой-либо другой целью. При обследовании выполнялись стандартные коагулологические исследования. Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM). Стандартные коагулологические тесты выявили изменения гемостаза, соответствующие патогенезу ИБС и действию антитромботических препаратов. Среди показателей ТГТ было выявлено увеличение ETP и Peak thrombin у больных ИБС после ЧКВ по отношению к контрольным и к исходным значениям, что свидетельствовало об усилении гиперкоагуляции после вмешательства. Также было выявлено уменьшение процента снижения показателей ТГТ при добавлении TM. Наиболее значимым под воздействием TM оказалось уменьшение процента снижения ETP, Peak thrombin и ttPeak, что свидетельствовало о вкладе снижения активности системы протеина С в развитие гиперкоагуляции после ЧКВ. Используемая в данном исследовании модифицированная постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме может применяться в клинической практике для оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и снижения чувствительности к TM, характеризующей активность системы протеина С по степени снижения показателей теста, выполненного в плазме без и с добавлением rh-TM.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тест генерации тромбина, тромбомодулин, система протеина С, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург.

³ ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург.

⁴ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург.

Тромботические осложнения в интраоперационном и в раннем послеоперационном периодах после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) возникают в результате активации тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза, что делает необходимым назначение антиагрегантных и антикоагулянтных препа-

ратов. Недостаточная эффективность данной терапии в ряде случаев объясняется не только наличием не учитываемых в рутинной клинической практике протромбогенных факторов, но и невозможностью влияния на них антитромботическими препаратами с известными механизмами действия. Одним из таких факторов является изменение активности системы протеина С, антитромботический эффект которой связан с ограничением образования тромбина и повышением фибринолитической активности крови [1]. Снижение активности системы протеина С чаще ассоциируют с развитием венозных тромбозов [2, 3]. В развитии артериальных тромбозов значение данной системы также велико [4], однако в литературе нет единого мнения по поводу ее роли в патогенезе тромбозов стентов [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить возможности использования теста генерации тромбина (ТГТ) для оценки вклада системы протеина С в развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после интракоронарного стентирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 63 больных (13 женщин и 50 мужчин) ИБС в возрасте от 53 до 77 лет до и в первые сутки после планового ЧКВ. Стенты с лекарственным (антипролиферативным) покрытием были установлены у 14 больных, без лекарственного покрытия — у 44 пациентов. 5 больным были установлены стенты обоих видов. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и клопидогрел в дозе 600 мг за сутки до ЧКВ. После вмешательства доза АСК 300 мг в сутки сохранялась вплоть до выписки из стационара, а

доза клопидогрела (75 мг в сутки) в некоторых случаях в первые 7 дней увеличивалась до 150 мг в сутки. В периоперационном и раннем послеоперационном периодах применялся также нефракционированный гепарин в виде в/в инфузии под контролем АЧТВ или эноксапарин из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки, доза снижалась у больных старше 75 лет (0,75 мг/кг 2 раза в сутки) и со СКФ <30 мл/мин (1 мг/кг 1 раз в сутки). В исследовании использовалась венозная кровь, полученная накануне вмешательства и через сутки после ЧКВ. Следовательно, первый образец крови был получен только на фоне нагрузочных доз антиагрегантов, а второй — на фоне антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов.

В контрольную группу вошли 35 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых людей без клинических проявлений ИБС и не принимающих антиагрегантные и антикоагулянтные препараты с какой-либо иной целью.

Коагулогические параметры определяли на автоматическом коагулометре STA-Coмраct (Diagnostics Stago, Швейцария) с использованием реагентов от производителя. Исследовались следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), протромбин по Квику (ПТ, %), содержание фибриногена (г/л) и D-димеров (с использованием латексной агглютинации) (мкг/мл), активность антитромбина (АТ,%) и МНО. Исследования крови проводились в ЦКДЛ ФГБУ СЗФМИЦ.

Постановка и анализ результатов теста генерации тромбина (ТГТ) выполнялись согласно методике, предложенной Hemker H. et al. в 2003 г. [6]. В соответствии с поставленными задачами в данном исследовании использовали плазму крови, бедную тромбоцитами. Для стандартизации ТГТ образцы крови отбирали в вакуумные пробирки VACUETT®, содержащие в качестве консерванта 3,2% (0,109

М) раствор цитрата натрия при соотношении антикоагулянта и крови 1:9. Бестромбоцитарная плазма для исследования была подготовлена путем последовательного двойного центрифугирования образцов крови: при 130 g в течение 10 мин и 2500 g в течение 30 мин. Для постановки ТГТ были использованы реагенты производства Thrombinoscope bv (Нидерланды). Триггерный реагент PPP-Reagent 5pM содержал смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора (rh-TF) в конечной концентрации 5 пМоль и прокагулянтных фосфолипидов. Смесь специфичного для тромбина флюорогенного субстрата и CaCl₂ подготавливалась перед каждой постановкой теста из реагентов Fluo-Buffer и Fluo-Substrate.

Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) [7–9]. Калибровка производилась параллельно с генерацией тромбина в каждом исследуемом образце плазмы при помощи реагента Thrombin Calibrator. Постановка ТГТ проводилась в дублях на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent[®], оборудованном диспенсером производства ThermoFisher SCIENTIFIC (Финляндия). Построение и расчет показателей тромбограмм генерации тромбина осуществлялись при помощи программного обеспечения Thrombinoscope[®] версия 3.0.0.26.

Оценивали следующие показатели ТГТ: LT (Lag Time) — время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) — пиковая концентрация тромбина, (нМ); ttPeak (time to peak) — время достижения пика (мин); ЕТР (Endogenous Thrombin Potential) — эндогенный тромбиновый потенциал (нМ/мин). V (Velocity Index) — скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{Peak}{ttPeak - Lag\ time}$$

Для определения чувствительности к тромбомодулину (%) использовали показатели ТГТ, полученные в параллельной постановке с добавлением и без добавления тромбомодулина по формуле

$$\text{Чувствительность к тромбомодулину} = \frac{X_{(\text{без rh-TM})} - X_{(\text{с rh-TM})}}{X_{(\text{без rh-TM})}} \times 100\% ,$$

где X — показатель тромбограммы. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы SPSS 20.0. Оценка достоверности различий между двумя зависимыми выборками ввиду их достаточного объема проводилась с использованием t-критерия для средних (значения приведены в таблицах с соответствующими 95%-ными доверительными интервалами), различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Анализ таблиц сопряженности проводился по критерию хи-квадрат также на уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ коагулограмм, выполненных в контрольной группе, а также у больных ИБС до ЧКВ и в первые сутки после вмешательства, показал, что значения большинства показателей не выходят за рамки референтных значений (табл. 1). Исключение составил фибриноген, содержание которого в крови больных ИБС было значительно повышено как до ЧКВ, так и после вмешательства, что может быть связано с развитием воспаления при ИБС как одного из патогенетических механизмов атеросклероза [10]. Выявленное статистически значимое увеличение ак-

ТАБЛИЦА 1. Показатели коагулограммы

Показатели	Референсные значения	Контрольная группа n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
			До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
			Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
Протромбин по Квику, %	80—120	105 110 114	94 98,79 132	p = 0,001	92,7 95,6 98,4	p < 0,001	p = 0,035
АЧТВ, с	28,0—40,0	32,3 33,5 34,8	35,31 36,46 37,61	p = 0,001	34,99 36,11 37,23	p = 0,008	–
Фибриноген, г/л	2,0—4,0	3,21 3,47 3,73	3,53 4,82 6,1	p < 0,001	4,21 4,47 4,73	p < 0,001	–
Антитромбин, %	80—120	86,9 90,4 93,8	96,0 100,2 104,5	p = 0,013	92,8 98,5 104,0	–	–
МНО	0,65—1,11	0,937 0,966 0,995	0,99 1,01 1,03	p = 0,001	1,02 1,04 1,05	p < 0,001	p = 0,030
D-димеры, мкг/мл	0,000—0,500	0,19 0,23 0,28	0,34 0,45 0,56	p = 0,01	0,34 0,46 0,57	p = 0,06	–

тивности антитромбина до вмешательства по сравнению с контрольными значениями, возможно, связано с назначением в эти сроки нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, т. к. в литературе имеются данные о дозозависимом повышении активности антитромбина под воздействием клопидогрела [10].

Уменьшение уровня протромбина по Квику, увеличение АЧТВ и МНО у больных после вмешательства связано с наличием в терапии анти-

коагулянтов, а до ЧКВ, вероятно, также обусловлено влиянием больших доз антиагрегантов на плазменно-коагуляционное звено гемостаза [11—13].

При анализе показателей тромбограмм выявлены следующие изменения. Время инициации свертывания (LT) статистически значимо увеличивалось у больных ИБС по сравнению с контрольными значениями как до ЧКВ, так и после вмешательства лишь в по-

ТАБЛИЦА 2. Время инициации свертывания крови у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контрольная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
LT, мин	2,42 2,64 2,85	2,94 3,09 3,23	p = 0,001	2,79 2,94 3,09	p = 0,013	–
LT с rh-TM, мин	2,38 2,53 2,67	2,57 2,66 2,75	–	2,64 2,76 2,88	p = 0,019	–
Снижение LT, %	-2,24 2,23 6,9	10,4 12,9 15,3	p < 0,001	2,4 5,1 7,7	–	p < 0,001

становке без ТМ. В постановке с добавлением ТМ статистически значимое увеличение было выявлено у больных только после ЧКВ (табл. 2).

Один из наиболее значимых факторов, влияющий на продолжительность LT, — уровень ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Известно, что в атеросклеротически измененных сосудах уровень TFPI повышается. Это одна из причин увеличения продолжительности LT у таких больных [14].

Статистически значимое увеличение ЕТР было выявлено лишь в постановке с ТМ, которая наиболее убедительно демонстрирует развитие гиперкоагуляции, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными ИБС до ЧКВ (табл. 3).

Уменьшение чувствительности к ТМ у больных ИБС до ЧКВ и особенно после вмешательства, свидетельствует о том, что одной из причин этого является снижение активности системы протеина С как одного из основных антикоагулянтных факторов (табл. 3).

Пиковые концентрации тромбина (Peak) не отличались от контрольных значений в обоих вариантах постановки ТГТ ни до ЧКВ, ни после вмешательства. Статистически зна-

чимое увеличение данного показателя было выявлено у больных ИБС после ЧКВ. Уменьшение процента снижения Peak в эти сроки подтверждает угнетение активности системы протеина С, статистически значимое по сравнению с контрольными значениями и по сравнению с больными до ЧКВ (табл. 4).

В нашем исследовании не было выявлено снижения показателей ЕТР менее чем на 23% и Peak менее чем на 15% при постановке ТГТ с rh-ТМ, которое могло быть связано с недостаточной чувствительностью системы гемостаза к добавляемому ТМ в результате APC-резистентности [15].

Время достижения пиковых концентраций тромбина у больных ИБС до ЧКВ статистически значимо отличается от значений в контрольной группе и значений у этих же больных после вмешательства (табл. 5). Статистически значимое уменьшение скорости образования тромбина было выявлено лишь в постановке с ТМ у больных ИБС до ЧКВ по сравнению с контрольными значениями. Процент снижения V также снижался у больных ИБС до и после ЧКВ, но статистически значимыми эти отличия не были.

Результаты корреляционного анализа между показателями рутинных коагулологических тес-

ТАБЛИЦА 3. Эндогенный тромбиновый потенциал у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль- ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		1-е сутки после ЧКВ, n = 63		
		Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	
ЕТР, нМ•мин	1631 ¹⁷⁴⁰ ₁₈₄₉	1637 ¹⁷⁴⁵ ₁₈₅₂	–	1738 ¹⁸³⁸ ₁₉₃₈	–	–
ЕТР с rh-ТМ, нМ•мин	768 ⁹²² ₁₀₇₆	876 ⁹⁷⁶ ₁₀₇₆	–	1065 ¹¹⁸¹ ₁₂₉₈	p = 0,008	p = 0,02
Снижение ЕТР, %	41,1 ^{47,8} _{54,5}	39,4 ^{44,3} _{49,3}	–	31,6 ^{36,4} _{41,2}	p = 0,005	p = 0,002

ТАБЛИЦА 4. Пиковые концентрации тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль- ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	
Peak, нМ	253 279 306	229 249 268	–	252 270 288	–	–
Peak с rh-ТМ, нМ	150 180 210	149 167 184	–	180 201 222	–	p = 0,004
Снижение Peak, %	31,3 37,2 43,2	28,2 33,4 38,6	–	22,8 27,6 32,3	p = 0,011	p < 0,032

ТАБЛИЦА 5. Время достижения пиковых концентраций тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль- ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	Значе- ния	Сравнение с конт- рольной группой	
ttPeak, мин	5,61 6,11 6,6	6,58 6,97 7,36	p = 0,009	6,14 6,5 6,86	–	p = 0,021
ttPeak с rh-ТМ, мин	4,93 5,19 5,44	5,45 5,62 5,79	p = 0,005	5,42 5,61 5,79	p = 0,008	–
Снижение ttPeak, %	9,2 13,1 17,1	15 17,7 20,4	–	9,2 12 14,9	–	p < 0,001

тов и ТГТ свидетельствуют лишь о наличии слабой отрицательной корреляционной связи между концентрацией антитромбина и эндогенным тромбиновым потенциалом до проведения ЧКВ ($r = -0,3$; $p = 0,048$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы сопровождается нарушениями в системе гемостаза. У больных ИБС в случае дестабилизации атероскле-

ротической бляшки и/или интракоронарного вмешательства ситуацию осложняют повреждение покрышки бляшки и стенки сосуда, развитие воспаления и активация апоптоза клеток, прежде всего тромбоцитов и эндотелиоцитов [16].

С помощью рутинных коагулологических тестов мы не выявили наличия гиперкоагуляции, описываемой рядом авторов [13, 17], у больных ИБС (табл. 1).

По-видимому, это связано с эффективностью базисной терапии, все препараты которой так или иначе влияют на гемостаз, а также с на-

ТАБЛИЦА 6. Скорость образования тромбина у больных ИБС до и после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	Контроль-ная группа, n = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, n = 63		После ЧКВ, n = 63		
		Значения	Сравнение с контрольной группой	Значения	Сравнение с контрольной группой	
V, нМ/мин	74,4 ^{92,4} _{110,4}	63,4 ^{72,9} _{80,5}	–	74,1 ⁸³ _{91,9}	–	–
V с rh-TM, нМ/мин	57,1 ^{74,3} _{91,5}	52 ^{59,4} _{66,7}	–	64,4 ⁷³ _{81,6}	–	p = 0,005
Снижение V, %	13,5 ^{20,2} ₂₇	6,1 ¹⁴ _{21,9}	–	5,7 ^{11,5} _{17,4}	–	–

значением нагрузочных доз антиагрегантов (600 мг клопидогрела и 300 мг ацетилсалициловой кислоты) перед планируемым ЧКВ, что согласуется с литературными данными о наличии антикоагулянтных свойств у антиагрегантных препаратов [11, 13]. Одной из возможных причин этого является увеличение активности антитромбина на фоне приема клопидогрела, впервые описанное З.С. Баркаганом с соавт. в 2005 г. Однако до сих пор нет точного представления о механизмах развития данного эффекта.

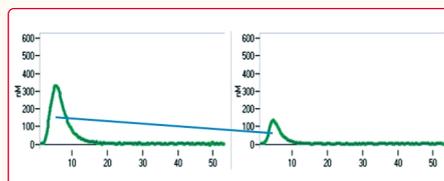
Повышение уровня фибриногена, не являющегося строго специфичным для диагностики гиперкоагуляции, особенно при отсутствии повышения других показателей, также не рассматривалось нами как проявление гиперкоагуляции. Одной из предпосылок к

проведению данного исследования явилось предположение о том, что причиной развития тромботических осложнений после ЧКВ является изменение активности антикоагулянтных систем, в том числе системы протеина С. Поскольку стандартная постановка ТГТ без добавления rh-TM характеризует состояние системы

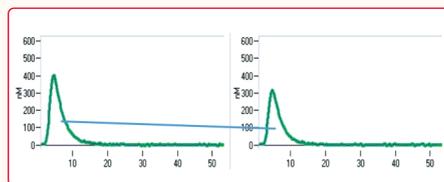
гемостаза без учета влияния системы протеина С, в нашей работе использована модифицированная постановка ТГТ, позволяющая не только оценить стандартные параметры генерации тромбина, но и определить чувствительность к ТМ по степени снижения показателей в плазме без и с добавлением rh-TM (рис. 1).

Выявленное удлинение LT у больных ИБС после ЧКВ можно объяснить применением антикоагулянтов в периоперационном и в

РИСУНОК. Тест генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме в параллельных постановках: без добавления тромбомодулина и с добавлением тромбомодулина до и после чрескожного коронарного вмешательства



а) до ЧКВ;



б) после ЧКВ

раннем послеоперационном периодах (табл. 2) [18]. Увеличение данного показателя до вмешательства, на наш взгляд, может быть связано с применением антиагрегантных препаратов, наличие антикоагулянтных эффектов у которых не вызывает сомнения [11, 13]. Мы связываем удлинение ЛТ до ЧКВ с использованием именно нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, поскольку ранее нами было описано отсутствие влияния стандартных доз данных препаратов на показатели ТГТ в бедной тромбоцитами плазме у больных ИБС [19].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наиболее информативными для оценки активности системы протеина С у больных ИБС, подвергшихся ЧКВ, являются количественные показатели ТГТ (ЕТР и Peak), что согласуется с имеющимися на данный момент общими представлениями о прогностической ценности показателей данного теста [20], а также — процент снижения данных показателей после добавления ТМ.

Хорошо известно, что активация протеина С под воздействием тромбина происходит при участии ТМ, протеина S, рецептора протеина С на эндотелиальных клетках и С4-связывающего протеина [1]. Наличие тесной взаимосвязи между этими факторами свидетельствует о существовании единой системы протеина С. Среди причин, понижающих активность данной системы у пациентов после ЧКВ, могут быть названы прежде всего воспаление, сопровождающееся продукцией ФНО и ИЛ-1, и усиление экспонирования тканевого фактора на поверхности эндотелия [21]. При повреждении сосудистой стенки под воздействием провоспалительных цитокинов и ферментов фагоцитов происходит снижение продукции ТМ и перевод его в малоактивное состояние, свободное от связи с мембраной эндотелия, что наряду с повышением активности комплемента, приводящего к относительному увеличе-

нию количества связанного и уменьшению активного несвязанного протеина S, способствует развитию гиперкоагуляции. Снижении активности системы протеина С приводит также к угнетению фибринолиза, поскольку активированный протеин С способен связывать ингибитор активатора плазминогена-1 и подавлять его продукцию эндотелиальными клетками, а также усиливать активацию тканевого активатора плазминогена.

На основании полученных данных можно предположить, что развитие гиперкоагуляции у больных ИБС после ЧКВ и связанных с этим осложнений острых тромбозов стентов в раннем послеоперационном периоде может быть связано со снижением активности системы протеина С, обладающей прямыми антикоагулянтными свойствами, а также способностью угнетать воспаление и апоптоз, приводящих к усилению гиперкоагуляции и гиперагрегации [21–23].

Таким образом, использованная в данном исследовании модифицированная постановка ТГТ в бедной тромбоцитами плазме может применяться в клинической практике для оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и снижения чувствительности к ТМ, характеризующей активность системы протеина С по степени снижения показателей теста, выполненного в плазме без и с добавлением rh-ТМ. При этом наиболее чувствительными к изменениям в системе гемостаза оказались показатели ТГТ в постановке с ТМ, а основным показателем состояния гемостаза — процент снижения эндогенного тромбинового потенциала. Не исключено, что после дополнительных исследований данный показатель может быть использован как самостоятельный маркер развития осложнений после ЧКВ, связанных не только с состоянием гемостаза.



ИСТОЧНИКИ

1. Bouwens EA, Stavenuiter F, Mosnier LO. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J Thromb Haemost*, 2013. 11 Suppl 1: 242-53.
2. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*, 2014. 7(6): 757-65.
3. Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Хаит Е.А., Николаева А.Е., Папаян Л.П. Тест генерации — условия постановки теста для выявления состояний гиперкоагуляции. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2011. 7: 35-38.
4. Tanalp AC, Oduncu V, Erkol A, Gbzybyayk G, Ozveren O, D'Andar C et al. Soluble endothelial protein C receptor levels and protein C activity in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 2013. 24(3): 209-16.
5. Goel PK, Batra A. Protein C and/or protein S deficiency and occurrence of stent thrombosis: a hitherto unrecognized association. *J Interv Cardiol*, 2010. 6. 23(6): 560-4.
6. Hemker HC, 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: 4-15.
7. Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC, Ninet J, Negrier C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype. *Thromb. Haemost.*, 2006. 96(5): 562-567.
8. Tripodi A, Martinelli I, Chantarangkul V, Battaglioli T, Clerici M, Mannucci PM. The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism. *Thromb. Res.*, 2007. 121: 353-359.
9. Liesel S, Sandset PM, Mowinkel MC, Wisloff F. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test is associated with thrombotic events in patients with lupus anticoagulants. *J. Thromb. Haemost.*, 2007. 5(11): 2204-10.
10. Schuliga M. The Inflammatory Actions of Coagulant and Fibrinolytic Proteases in Disease. *Mediators Inflamm.*, 2015. 2015: 437695.
11. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н. Влияние тиапиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий. *Тромбоз, гемостаз и реология*, 2005. 3: 10-15.
12. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*, 2000. 14. 101(10): 1206-18.
13. Bratseth V, Pettersen AA, Opstad TB, Arnesen H, Seljeflot I. Markers of hypercoagulability in CAD patients. Effects of single aspirin and clopidogrel treatment. *Thromb J.*, 2012. 10(1): 12.
14. Mitchell CT, Kamineni A, Palmas W, Cushman M. Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2009. 207(1): 277-83.
15. Dielis AW, Castoldi E, Spronk HM, van Oerle R, Hamulyk K, Ten Cate H, Rosing J. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(1): 125-31.
16. Borissoff JL, Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 5. 364(18): 1746-60.
17. Tantry US, Bliden KP, Suarez TA, Kreutz RP, Dichiaro J, Gurbel PA. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study. *Platelets*, 2010. 21(5): 360-7.
18. Van Walderveen MC, Berry LR, Atkinson HM, Chan AK. Covalent antithrombin-heparin effect on thrombin-thrombomodulin and activated protein C reaction with factor V/Na. *Thromb Haemost*, 2010. 103(5): 910-9.
19. Березовская Г.А., Смирнова О.А., Петрицев Н.Н., Папаян Л.П., Карпенко М.А., Головина О.Г., Хромов-Борисов Н.Н. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства. *Атеротромбоз*, 2015. 1: 40-50.
20. Lee K, Kim JE, Kwon J, Kim I, Yoon SS, Park S et al. Poor prognosis of hypocoagulability assessed by thrombin generation assay in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014. 25(3): 241-7.
21. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. 25: 1311-20.
22. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med*, 2010. 38: S18-25.
23. Rezaie AR. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways. *Curr Med Chem*. 2010. 17: 2059-69.