

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БЕРЕЗОВСКАЯ ГЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

14.01.05 – кардиология

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Карпенко М.А.

доктор медицинских наук, профессор Петрищев Н.Н.

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	18
1.1. Современные представления о причинах возобновления клиники ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации.....	18
1.2. Гемостаз и осложнения после эндоваскулярной реваскуляризации.....	25
1.2.1. Роль тромбина в развитии рестеноза и тромбоза внутри стента.....	25
1.2.2. Влияние системы протеина С на прогноз течения ишемической болезни сердца после эндоваскулярного вмешательства.....	37
1.3. Значение эффективности антиагрегантной терапии и контроля её действия в предотвращении рецидивов ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации.....	43
1.4. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства.....	50
Глава 2. Материалы и методы.....	54
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	54
2.2. Дизайн исследования.....	59
2.3. Антропометрические данные пациентов.....	66
2.4. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой.....	67
2.5. Коронароангиография.....	68
2.6. Лабораторные исследования.....	72
2.6.1. Исследования крови.....	72
2.6.2. Исследования гемостаза: коагулологические исследования крови и тест генерации тромбина.....	72
2.6.3. Генетическое исследование.....	77

2.7. Статистическая обработка полученных результатов.....	78
Глава 3. Клинические события и факторы риска возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.....	80
3.1. Анализ клинических событий после эндоваскулярной реваскуляризации.....	80
3.2. Анализ факторов, влияющих на возобновление клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.....	85
3.3. Результаты повторного коронароангиографического исследования.....	88
3.4. Влияние исходной формы ишемической болезни сердца на прогноз течения заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации.....	90
Глава 4. Состояние гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.....	93
4.1. Характеристика гемостаза с помощью рутинных лабораторных тестов.....	93
4.2. Оценка интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза.....	98
4.2.1. Интенсивность образования тромбина у здоровых людей.....	98
4.2.2. Особенности тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца.....	106
4.2.3. Интенсивность образования тромбина и активность системы протеина С у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.....	113
4.2.4. Интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации.....	126
4.3. Математическое моделирование влияний гемостаза на течение	

ишемической болезни сердца после эндоваскулярной ревааскуляризации.....	134
Глава 5. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после эндоваскулярной ревааскуляризации.....	144
5.1. Анализ частоты носительства полиморфных маркеров генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена у больных ишемической болезнью сердца.....	144
5.2. Полиморфные варианты генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена и возобновление стенокардии после эндоваскулярной ревааскуляризации.....	150
Глава 6. Клинический случай развития рестеноза внутри стента после эндоваскулярной ревааскуляризации у больного сахарным диабетом 2 типа.....	156
6.1. Описание клинического случая.....	156
6.2. Комментарии к клиническому случаю.....	167
7. Заключение.....	172
8. Выводы.....	178
9. Практические рекомендации.....	179
10. Список сокращений	181
11. Список литературы.....	184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на успехи в профилактике и лечении, продолжает занимать одну из лидирующих позиций среди всех причин смерти населения большинства высокоразвитых стран мира. Лечение этого заболевания трудно представить без чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), которых только в Российской Федерации в 2017 году было выполнено более 680 тысяч, а число лечебных процедур возросло по сравнению с предыдущим годом на 12,9% и достигло 265 137 [1]. Неуклонный рост в популяции количества больных с имплантированными интракоронарными стентами придаёт особую актуальность проблеме возобновления заболевания, приводящей как к снижению качества и продолжительности жизни больных ИБС, так и к дополнительным экономическим затратам.

Возобновление клинических проявлений ИБС после ЧКВ наблюдается у 30% больных в течение первого года после вмешательства [136]. При этом от 20% до 26% приходится только на рецидивы стенокардии, частота которых в течение пяти лет после реваскуляризации увеличивается до 40% и более [110].

Причины рецидивов стенокардии традиционно подразделяют на структурные («stretch-боль», рестеноз и тромбоз внутри стента, неполная реваскуляризация и прогрессирование атеросклероза коронарных артерий) и функциональные (микроваскулярная дисфункция и эпикардальный коронарный спазм). Однако чаще всего к возобновлению клиники заболевания приводит сочетание различных изменений как в оперированных, так и в неоперированных коронарных артериях.

Рестеноз внутри стента (РВС) — это сужение просвета коронарной артерии после ангиопластики со стентированием, которое выявляется приблизительно у 10 – 40% пациентов [209]. Рентгенографическими критериями РВС является сужение просвета сосуда на 50% и более, развивающееся в течение первых 6 месяцев после стентирования [115;152].

Тромбоз внутри стента (ТВС) выявляется в среднем у 2 % больных (0,87 – 2,2 %) и развивается, как правило, в течение первого года после имплантации стента [172;207]. Несмотря на сравнительно небольшой процент возникновения данного осложнения, в подавляющем большинстве случаев оно приводит к развитию инфаркта миокарда и летальному исходу [159].

В основе функциональных причин возобновления клиники ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации, по мнению ряда исследователей, лежит усиление вазоконстрикции и ослабление вазодилатации. Одной из причин подобных нарушений является развитие эндотелиальной дисфункции, о чём свидетельствует развитие парадоксальной реакции стентированных сосудов под влиянием вазодилататоров (ацетилхолина), изученной в эксперименте на людях [136].

Согласно современным представлениям одним из наиболее важных участников событий, индуцированных реваскуляризацией, является тромбин [114], способствующий развитию эндотелий-зависимой дилатации артерий и эндотелий-независимой веноконстрикции при воздействии на сосудистую стенку [95]. Известно также, что его непосредственное влияние на гладкомышечные клетки (ГМК) и кардиомиоциты приводит, соответственно, к вазоконстрикции [86] и к ухудшению сократительной способности миокарда [107].

В настоящее время активно изучаются различные аспекты развития интракоронарных осложнений после ЧКВ, однако большинство данных получено экспериментальным путём на животных и не может в полной мере

быть экстраполировано на человека. Изучение роли гемостаза в генезе данных осложнений, активно проводимое в последние годы, позволяет сделать вывод о наличии общих механизмов развития РВС, ТВС и недостаточной эффективности антиагрегантных препаратов. При этом подтверждение результатов экспериментальных исследований на клиническом материале чаще ограничивается лишь выявлением связей между отдельными патогенетическими механизмами, но не позволяет дать оценку этим процессам в целом и установить их клиническую значимость.

Хорошо известно, что одним из факторов, предрасполагающих к развитию тромбозов стентов, является повышение активности тромбоцитов, которую не всегда удаётся скорректировать антиагрегантными препаратами: препаратами ацетилсалициловой кислоты и блокаторами рецепторов P_2Y_{12} . Одной из причин недостаточной эффективности данной терапии является отсутствие информативных методов мониторинга их действия [16; 44; 58]. В последние годы активно изучаются возможности использования с этой целью теста генерации тромбина (ТГТ), позволяющего оценить динамику образования и инактивации *in vitro* тромбина – ключевого фермента гемостаза, образование которого происходит как в плазме крови, так и на поверхности активированных тромбоцитов [29]. Данный тест позволяет довольно точно моделировать *in vitro* процесс образования тромбина в естественных условиях. Различные модификации теста предоставляют исследователям уникальную возможность оценить как не связанный, так и связанный с тромбоцитами тромбиногенез, характеризующие соответственно состояние плазменно-коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев гемостаза.

Кроме того, возможности данного теста позволяют оценить динамическое состояние системы протеина С, антитромботические свойства которой обусловлены не только возможностью регулировать интенсивность

тромбиногенеза, но и стимулировать фибринолиз [53], что позволяет рассматривать уменьшение её активности в качестве одной из причин и венозных [22;147], и артериальных тромбозов [195]. Результаты немногочисленных исследований роли системы протеина С в патогенезе тромбозов стентов, освещённые в доступной литературе, на данный момент не позволили сформировать единое мнение по этому поводу [87] и представляют большой интерес для исследователей.

Среди причин развития осложнений после ЧКВ также рассматривают и генетически обусловленные изменения системы гемостаза [166]. Многофункциональность большинства её компонентов позволяет предположить, что следствием данных нарушений может являться развитие как ТВС, так и РВС. Не вызывает сомнения роль полиморфных вариантов гена, кодирующего образование фактора V(*F5*), в развитии осложнений после ЧКВ [166]. Тогда как о роли полиморфных маркеров гена ингибитора активатора плазминогена-1(*PAI-1*) в развитии РВС однозначного мнения пока нет [37;230]. В последние годы сохраняется интерес и к другим причинам наследственных тромбофилий, обусловленных наличием полиморфных вариантов генов протромбина (*F2*) и метилентетрагидрофолат редуктазы (*MTHFR*) [230], ассоциативная связь которых с риском развития осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации на данный момент установлена. По-прежнему нет единого мнения по поводу связи между носительством полиморфного маркера Val34Leu фактора XIII и риском развития тромбозов, как венозных, так и артериальных [20]. Данные о том, что нарушение перфузии миокарда при ИБС ассоциировано с носительством полиморфных вариантов генов факторов свёртывания крови V(*F5*), II(*F2*), XIII(*F13*), а также PAI-1(*PAI-1*) и фибриногена (*FGB*)[174] позволяют предположить, что и к развитию осложнений после эндоваскулярных вмешательств могут быть причастны эти генетические аномалии.

Противоречивые сведения относительно роли данных генетических маркеров оставляют открытыми вопросы об условиях, при которых проявляются их негативные влияния на течение ИБС после ЧКВ.

Таким образом, несмотря на большое количество данных и сформированные подходы к анализу причин рецидивов стенокардии после чрескожных коронарных вмешательств, поиск интегральных маркеров, отражающих суммарное воздействие различных патогенетических факторов возобновления заболевания, необходимых для персонализации лечения и улучшения отдалённых результатов реваскуляризации, остаётся актуальным. На данный момент есть все основания полагать, что подобную роль могут выполнять показатели, характеризующие состояние системы гемостаза.

Цель исследования: Оценить нарушения в системе гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и их влияние на возобновление стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Задачи исследования

1. Провести анализ клинических событий в течение четырёх лет наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации.
2. Определить частоту рецидивов стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в различные сроки после вмешательства и проанализировать факторы риска возобновления клиники заболевания.
3. Изучить характер не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, отражающего состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза, у практически здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.

4. Оценить влияние двойной антиагрегантной терапии на интенсивность связанного с тромбоцитами тромбогенеза, характеризующего преимущественно состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярной реваскуляризации.
5. Выявить наличие ассоциативных связей генетических факторов системы гемостаза и фолатного обмена (полиморфных маркеров генов *FGB*, *F2*, *F5*, *F13A1*, *SERPINE1*, *ITGB3*, *MTHFR*) с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.
6. Проанализировать возможности применения искусственной нейронной сети заданной архитектуры для математического моделирования влияний нарушений гемостаза на возобновление стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Научная новизна работы

Установлено, что под влиянием ингибиторов ЦОГ-1 (препаратов ацетилсалициловой кислоты) и блокаторов рецепторов тромбоцитов P_2Y_{12} (клопидогреля) происходит не только уменьшение интенсивности, но и скорости образования связанного с тромбоцитами тромбина.

Также установлено, что через сутки, спустя 6 и 12 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации происходит снижение активности системы протеина С, обладающей антитромботическими эффектами.

Определено, что носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А1-субъединицу фибринстабилизирующего фактора (FXIII), ассоциируется с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Создана математическая модель с применением искусственной нейронной сети заданной архитектуры, базирующаяся на анализе параметров интенсивности и скорости образования тромбина и позволяющая оценить степень влияния изменений в системе гемостаза на вероятность возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о состоянии гемостаза у больных ишемической болезнью сердца и его роли в возобновлении клиники заболевания после ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

Показаны возможности использования показателей интенсивность и скорость тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца с целью выявления нарушений в системе гемостаза, повышающих риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений.

Определена прогностическая значимость показателей теста генерации тромбина в оценке риска возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации. Предполагается, что после дополнительных исследований результаты данного теста могут быть использованы в качестве показаний для назначения новых оральных антикоагулянтов после эндоваскулярной реваскуляризации.

Дана оценка вариабельности показателей тромбиногенеза, оцененного в бедной тромбоцитами плазме, позволяющей выявить клинически незначимые, скрытые изменения в системе гемостаза, информация о которых может быть использована для прогнозирования развития геморрагических и тромботических осложнений у больных перед плановыми хирургическими вмешательствами.

Продемонстрирована прогностическая значимость носительства полиморфных вариантов гена, кодирующего образование фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (XIII), с целью выявления пациентов с высоким риском возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Построена нейросетевая математическая модель, позволяющая на основе анализа параметров интенсивности и скорости образования тромбина (ETP, Peak, VI + rh-TM, %LT) получить индивидуальный коэффициент вероятности возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации с целью разработки персональных рекомендаций по ведению пациентов.

Методология и методы исследования

Клиническая часть исследования включала детальное обследование больных на этапе отбора в предоперационном периоде ЧКВ, а также в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации (спустя 1 и 14 суток, а также через 3, 6 и 12 месяцев) с применением лабораторных тестов (общего и биохимического анализов крови, оценки состояний различных звеньев гемостаза и генетического статуса), функциональных методов исследования (стрессЭхоКГ перед ЧКВ, спустя 6 и 12 месяцев после вмешательства всем пациентам), а также проведение повторной коронароангиографии (КАГ) при наличии показаний с последующим проспективным наблюдением в течение 3-х лет.

Основная группа обследованных включала 235 больных ИБС, 188 из которых по результатам КАГ была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация в период с 2010 по 2014 гг. Для изучения роли гемостаза в возобновлении стенокардии после ЧКВ с использованием всех запланированных лабораторных исследований (стандартных

коагулологических тестов, внутрисосудистой активации тромбоцитов, индуцированной агрегации тромбоцитов с коллагеном, арахидоновой кислотой и АДФ, теста генерации тромбина в 3-х модификациях, а также биохимических тестов) было обследовано 144 пациента. У 90 больных ИБС была изучена ассоциация между возобновлением стенокардии и генетическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных нарушениями гемостаза и фолатного обмена (вариантов генов *F1*, *F2*, *F5*, *F13*, *SERPINE1*, *ITGB3*, *MTHFR*).

Анализ результатов КАГ заключался в определении показаний для ангиопластики со стентированием коронарных артерий и расчёте риска развития осложнений после ЧКВ по шкале *Syntax Score*, а также верификация осложнений после вмешательства в случае возобновления стенокардии.

При обработке результатов, полученных в исследовании, использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики, а также математические модели однофакторного и многофакторного регрессионного анализа для выявления клинических факторов, ассоциированных с возобновлением стенокардии. Определение оптимального порога отсечения производилось с помощью ROC-анализа. Статистический анализ выполнялся с использованием статистических пакетов SPSS 20.0., Statistica 7.0, 10 и SAS JMP 10.

Математическое моделирование классификатора возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации на основе данных теста генерации тромбина, полученных непосредственно перед операцией, осуществлялось с помощью нейронных сетей заданной архитектуры, программируемых в пакете Mathematica Wolfram.

В статистической обработке полученных данных и создании нейросетевой модели участвовали сотрудники кафедры высшей математики

Санкт-Петербургского политехнического университета имени Петра Великого Лазовская Т.В. и Тархов Д.А.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Возобновление стенокардии чаще всего наблюдается в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации, не зависит от исходной формы заболевания и обусловлено преимущественно сочетанием рестеноза и тромбоза внутри стента с прогрессированием атеросклероза в неоперированных коронарных артериях.
2. Снижение активности системы протеина С в различные сроки после вмешательства является особенностью не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, отражающего состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза, у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации.
3. Вероятность возобновления стенокардии в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации может быть рассчитана с помощью нейросетевой модели, основанной на анализе показателей интенсивности и скорости не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, характеризующего преимущественно плазменно-коагуляционное звено гемостаза.
4. Действие антиагрегантных препаратов у больных ишемической болезнью сердца способствует снижению ассоциированного с тромбоцитами тромбиногенеза, отражающего состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза.
5. Носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего А1-субъединицу фибринстабилизирующего фактора (XIII) свёртывания крови,

ассоциируется с большим риском возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно выбрано направление и подходы к решению поставленных перед ним задач; сформулированы рабочие гипотезы и разработан дизайн исследования. Автору принадлежит ведущая роль в выполнении как организационной, так и непосредственно клинической части исследования. Автором самостоятельно создана и зарегистрирована база данных обследованных тематических больных; проведён анализ полученных данных, написаны и подготовлены к публикации научные статьи и текст диссертации по результатам исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых "Вопросы трансфузиологии и клинической медицины" (Киров, 2012); 58th Annual meeting of Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Liverpool, 2012); 22nd International Congress on Thrombosis (Nice, France, 2012); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Кардиология: от стандартов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до высоких технологий» (Узбекистан, Ташкент, 2012); Российском

национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2012); 6-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (Москва, 13); 1-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань, 2014); VII Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» с международным участием (Москва, 2015); Conference of ASMDA international society, (University of Piraeus, Greece, 2015); 14th International Symposium «Advances in Neural Networks - ISNN 2017» (Sapporo, Hakodate, and Muroran, Hokkaido, Japan, 2017); 25th Biennial International Congress on Thrombosis (Venice, Italy, 2018).

По результатам исследования опубликована 48 печатных работ, в том числе 22 статьи, 19 из которых опубликовано в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и 2 статьи - в зарубежных изданиях («*Platelets*», «*Springer International Publishing*»). Зарегистрирована база данных «Выбор стратегии ведения пациентов с ишемической болезнью сердца после коронароангиографии», свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017620978 от 25.08.17г. Получен патент на изобретение «Способ прогнозирования возобновления клиники ишемической болезни сердца с помощью нейронных сетей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации», № 2675067 от 14.12.2018 г.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой и кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»

Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц и 22 рисунка. Список литературы включает 231 источник.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Современные представления о причинах возобновления клиники ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации

Поиск новых и повышение эффективности хорошо известных методов лечения ИБС является приоритетным направлением в современной кардиологии. Широко используемые эндоваскулярные вмешательства, особая роль которых в лечении ИБС обусловлена малой инвазивностью и возможностью данных методов решать проблемы восстановления коронарного кровотока радикально, занимает особое место среди методов реваскуляризации. Однако само вмешательство представляет собой довольно грубое воздействие на стенку сосуда и атеросклеротическую бляшку, вызывая тем самым реакцию со стороны гемостаза, развитие РВС и/или ТВС, атеросклероза *de novo* внутри стента и прогрессирование атеросклероза за пределами стентированных участков артерий, приводящих к возобновлению клиники заболевания после реваскуляризации [8;60;138]. Под РВС, выявляемым у 10 – 40% больных, подразумевают закрытие просвета стентированного сосуда на 50 и более процентов через 6 месяцев после реваскуляризации. ТВС, который возникает, как правило, в течение первого года после стентирования, удаётся выявить примерно у 0,87 – 2,2 % больных [172; 209].

Одним из пусковых моментов развития интракоронарных осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации считается эластическая отдача и механическое повреждение стенок коронарных артерий, повреждение самой атеросклеротической бляшки и гиперчувствительность к материалам стента [135; 194] (рисунок 1).

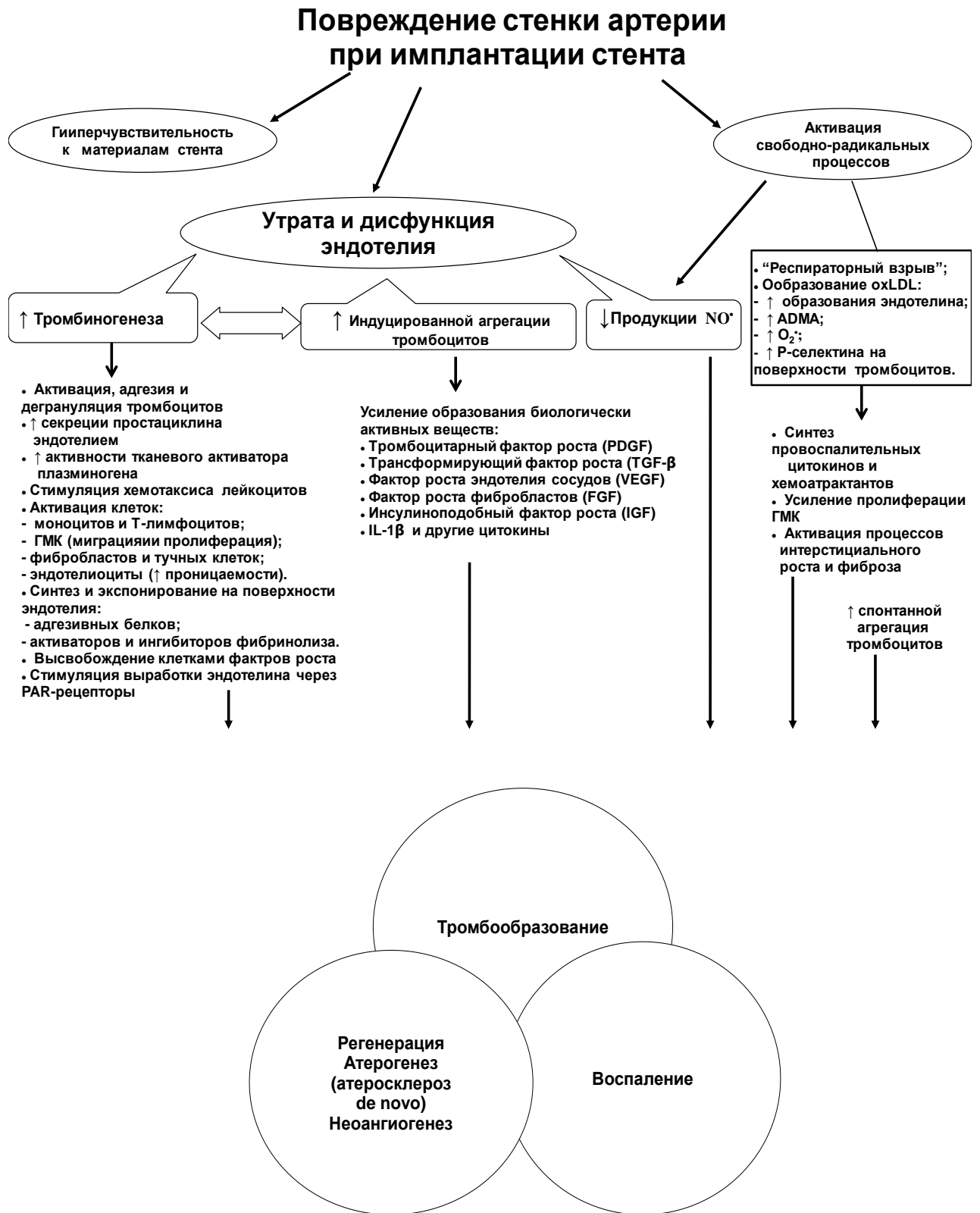


Рисунок 1 – Патогенетические механизмы развития интракоронарных осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации

Хорошо известно, что ангиопластика и имплантация стента в коронарную артерию сопровождаются повреждением сосудистой стенки. При этом создаются условия для адгезии, активации, агрегации тромбоцитов и образования пристеночного тромба. Параллельно с этим происходит развитие местной воспалительной реакции, миграция и пролиферация ГМК и фибробластов, активация синтеза компонентов внеклеточного матрикса (фибронектина, витронектина, гиалуроновой кислоты и остеопонтинина), реэндотелизация и неоангиогенез. Вследствие возникших изменений происходит сужение просвета сосуда вплоть до полной окклюзии, обусловленное гиперплазией неоинтимы и утолщением сосудистой стенки (рисунок 1)[216].

В соответствии с современными представлениями в качестве одного из основных регуляторов этих процессов принято рассматривать тромбин. В соответствии с патоморфологическими критериями принято выделять 5 фаз заживления сосуда после ЧКВ: тромбоз, воспаление, пролиферация, накопление внеклеточного матрикса и ремоделирование сосуда. Известно также, что вид стента и характер покрытия влияют на интенсивность процессов и их продолжительность.

Анализ результатов большого количества аутопсий позволил установить, что при использовании голометаллических стентов интенсивное образование компонентов внеклеточного матрикса прекращается к полутора годам, а процесс физиологического ремоделирования завершается в среднем спустя три года. В случае имплантации стента с лекарственным покрытием, напротив, наблюдается уменьшение выраженности всех фаз заживления стенки сосуда, но происходит увеличение их продолжительности до 3-4-х лет и более. При этом отмечено, что стенты с антипролиферативным покрытием способствуют замедлению реэндотелизации, пролонгируя этот период до 90 дней более, и увеличению продолжительности воспалительного процесса более чем до 3-х месяцев [76;214].

Формирование внеклеточного матрикса, состоящего из протеогликанов и гликозаминогликанов, адгезивных (фибронектин) и фибриллярных (коллагена, эластина) белков, в стенке повреждённого после стентирования сосуда продолжается более года, а ремоделирование в целом, определяемого как компенсаторный феномен рубцевания интимы, длится более 18 месяцев [180].

Выделяют следующие факторы риска развития рестеноза внутри стента:

✓ **Клинические факторы:**

сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, нестабильная стенокардия, фракция выброса ЛЖ < 40%, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение и мужской пол;

✓ **Анатомические факторы:** ригидный критический и протяженный стеноз, проксимальный стеноз, стеноз в области передней нисходящей артерии, бифуркаций, устья и на изгибе артерии, стеноз венозного шунта, многососудистое поражение и наличие кальциноза;

✓ **Факторы, связанные с процедурой:** применение баллона несоответствующего размера и остаточный стеноз более 30%, а также поражение артерий малого калибра.

Известно, что имплантация стента нередко вызывает повреждение не только атеросклеротической бляшки, но и эндотелия в атеросклеротически неизменённом участке коронарной артерии. В результате этого создаются условия для адгезии, активации и агрегации тромбоцитов благодаря их взаимодействию с коллагеном и фактором Виллебранда, находящимися в

субэндотелиальном пространстве.

Известно также, что при активации тромбоцитов происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов (фосфатидилсерина и фосфатидилхолина) на внешней поверхности их мембран, создающих условия для запуска тромбиногенеза, при участии протромбина, факторов свёртывания крови (тканевого фактора, факторов VII, X, V), а также ионов кальция (рисунок 2)[227]. Образующийся при этом тромбин вызывает активацию факторов V, VIII и XI, ускоряющих его образование в 300 000 раз [51], регулирует интенсивность фибриногенеза и, следовательно, процесса тромбообразования в целом [41; 103].

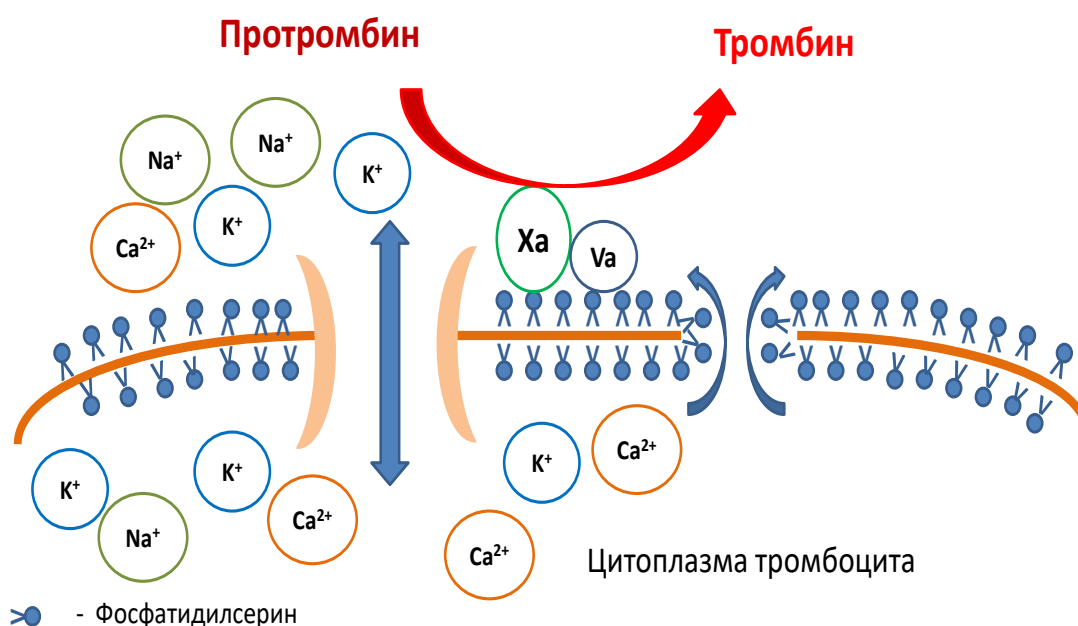


Рисунок 2 – Образование тромбина на поверхности тромбоцита
(адаптировано Березовской Г.А. из Yang H. et al., 2012)

Активация тромбогенеза в зоне имплантации стента, как в ранние сроки после ЧКВ, так и на фоне несвоевременной реэндоотелизации в отдалённые сроки после вмешательства, создают условия для тромбообразования, приводящего к возобновлению клиники ИБС.

В зависимости от времени развития тромбоза стентов выделяют [149]:

- ✓ **Ранний** (*early*) — 0 – 30 суток;
- ✓ **Поздний** (*late*) — 30 – 360 суток;
- ✓ **Очень поздний** (*very late*) — > 360 суток.

По клиническим проявлениям тромбозы стентов подразделяют на следующие варианты [149]:

- ✓ **Определенный** (*definite*) — острый коронарный синдром с ангиографическим или патанатомическим доказательством тромбоза или окклюзии в месте установки стента.
- ✓ **Вероятный** (*probable*) — необъяснимая смерть в течение 30 суток после стентирования или ИМ в месте кровоснабжения стентированного сосуда (без ангиографического подтверждения).
- ✓ **Возможный** (*possible*) — необъяснимая смерть после 30 суток от момента стентирования.

К числу факторов риска развития тромбоза стентов относят ряд клинических и анатомических причин, наиболее важной из которых является недостаточно продолжительная двойная антиагрегантная терапия. Это связано с тем, что взаимное влияние гемостаза и атеросклеротически

изменённой стенки сосуда усиливается после постановки стентов, приводя сразу после вмешательства к развитию острых тромбозов. Одной из причин поздних тромбозов стентов принято считать несвоевременную реэндотелизацию внутренней поверхности стентов, связанную, как правило, с использованием лекарственного покрытия [190].

Многофункциональность компонентов системы гемостаза даёт право предположить, что данной системе принадлежит ключевая роль в регуляции процессов, возникающих в стенке сосуда при реваскуляризации. Однако до сих пор остаётся недостаточно хорошо изученными совместные влияния этих систем на развитие осложнений после ЧКВ и возможности использования показателей гемостаза с прогностической и диагностической целью.

Начало использования стентов с лекарственным покрытием около 10 лет назад открыло новую эру в истории ЧКВ. Феноменально низкие данные по рестенозированию внутри стента вселяли огромный оптимизм и явились причиной колоссального роста интереса к различным вариантам покрытия стентов. Результаты исследования, выполненного в США в 2004 г., показали, что частота возникновения РВС при использовании стентов с лекарственным покрытием в 21 раз ниже, чем при установке голометаллических стентов [175]. Установлено, что у пациентов с сиролimus-элюирующими стентами (СЭС) отсутствует краевой стеноз, обусловленный гиперплазией неоинтимы по краям стента [182]. Наличие антипролиферативного эффекта сиролимуса обусловлено его способностью подавлять активность ГМК и пролиферацию эндотелия, сдерживая, таким образом, формирование неоинтимы и эндотелизацию стента, приводящих к ТВС [150].

Создание стентов с минимальной склонностью к тромбообразованию касается не только подбора лекарственного покрытия, но и использования современных технологий для улучшения свойств поверхности, позволяющих

повышать биосовместимость внутрисосудистых конструкций. Как утверждается в регистре ATLANTA, нанотехнологии позволят создать стент, не вызывающий развития рестеноза и позднего тромбоза стента. По данным оптической когерентной томографии стент SATANIA с нанополимерным покрытием за 6 месяцев практически полностью эндотелизируется, при этом пролиферации неоинтимы не происходит [127]. Использование полимерных наночастиц в качестве биологических носителей вызвало огромный интерес в связи с их биосовместимостью и возможностью длительного высвобождения лекарственного вещества [141]. Результаты данного исследования демонстрируют возможности использования сиролимус-нагрузочных наночастиц poly(D,L-lactide)(PDLA) с целью уменьшения риска развития тромбоза внутри стента.

1.2. Гемостаз и осложнения после эндоваскулярной реваскуляризации

1.2.1. Роль тромбина в развитии рестеноза и тромбоза внутри стента

Большинство заболеваний сердечно-сосудистой системы, как известно, сопровождаются, разнообразными нарушениями в системе гемостаза. В частности, у больных ИБС, как при спонтанной дестабилизации атеросклеротической бляшки, так и при интракоронарном вмешательстве происходит повреждение покрышки самой бляшки и стенки сосуда, активация воспаления, апоптоза клеток (тромбоцитов и эндотелиоцитов) и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [50]. Следовательно, возникающие при этом интракоронарные осложнения, представляют собой результат дисбаланса сложных физиологических и преобладание

патологических процессов, одним из ключевых участников которых по современным представлениям является тромбин (рисунок 3)[9].



Рисунок 3 – Основные функции тромбина

(адаптировано Березовской Г.А. из Borissoff JL. et al., 2009)

Хорошо известно, что тромбин не только способствует преобразованию циркулирующего фибриногена в фибрин, но и при взаимодействии с тромбомодулином вызывает активацию тромбин-активированного ингибитора фибринолиза (TAFI — thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)[26;98]. Однако при этом тромбин также вызывает активацию антикоагулянтных факторов. В частности, он непосредственно вызывает активацию протеина С, который благодаря протеолитическому расщеплению факторов Va и VIIIa приводит к уменьшению скорости

образования самого тромбина по принципу обратной связи [17]. Каталитические свойства протеина С, в свою очередь, зависят от тромбомодулина и фосфолипидов на мембранах тромбоцитов, способных повышать его активность соответственно в 1500 и 10000 раз [130].

Основываясь на данных о том, что при повреждении атеросклеротически изменённого сосуда происходит усиление образования тромбина [114], несложно предположить, что сама процедура эндоваскулярного вмешательства является мощным индуктором тромбиногенеза.

Возникающее после эндоваскулярного вмешательства тромбообразование считается физиологичным компонентом репаративного процесса только в случае образования пристеночного тромба (тромботическая фаза: 0 – 3 суток) [109]. О тромботическом осложнении говорят в случае, если образующийся тромб вызывает окклюзию сосуда, степень которой определяет клиническую картину от стабильных вариантов ИБС до развития нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда.

Однако наряду с тромботическими осложнениями нередко возникают и геморрагические осложнения, которые, как известно, обусловлены не только действием антикоагулянтов, используемых при эндоваскулярных вмешательствах. Результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что одной из причин увеличения риска развития кровотечений во время проведения ЧКВ является тромбин, который в определённых условиях он способен проявлять антикоагулянтные свойства [26;53].

В ходе экспериментальных исследований было установлено, что многофункциональность тромбина, определяющая его роль в гемостазе, зависит от различных режимов введения его в кровь. В частности было

установлено, что при болюсном введении больших доз тромбина (> 70 ЕД/кг) развивается тромбоз сосудов таких органов, как лёгкие, печень, почки, мозг и сердце. Напротив, при медленном введении тромбина в дозе $0,9 - 1,6$ ЕД/кг/мин. в течение $2 - 5$ часов развивается кровотечение. Также было отмечено, что медленное введение тромбина в дозе $0,05$ ЕД/кг/мин существенно не влияет на гемостаз, поскольку он довольно быстро инактивируется активированным протеином С и антитромбином III [99; 185]. Стало известно также, что сохранение целостности эндотелия является обязательным условием развития гипокоагуляции после введения тромбина, так как на поверхности мембран именно этих клеток происходит активация протеина С [208].

При развитии атеросклероза у человека возникают схожие для проявлений эффектов тромбина условия, интенсивность образования которого зависит от состояния атеросклеротической бляшки, а сами эффекты – от скорости его воздействия, обусловленной скоростью кровотока в поражённых артериях.

О влиянии воспаления на развитие осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Так, например, при изучении в эксперименте на животных тромбин-индуцированного воспаления было подтверждено участие в этом процессе тромбоцитов, на поверхности которых происходит экспонирование E- и P-селектина, так же как и на поверхности эндотелия, что приводит к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и усилению атерогенеза благодаря активации моноцитов/макрофагов, вызванной травмой сосуда и/или атеросклеротической бляшки [167].

Установлено, что усиление тромбиногенеза в травмированных сосудах приводит к повышению экспрессии рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и молекул клеточной адгезии, а также к увеличению продукции цитокинов, активных форм кислорода и гипоксия-индуцибельного фактора-1 (HIF-1) [71], в результате чего происходит усиление пролиферации эндотелия и проницаемости стенки сосуда, миграции и пролиферации ГМК [27](рисунок 4).

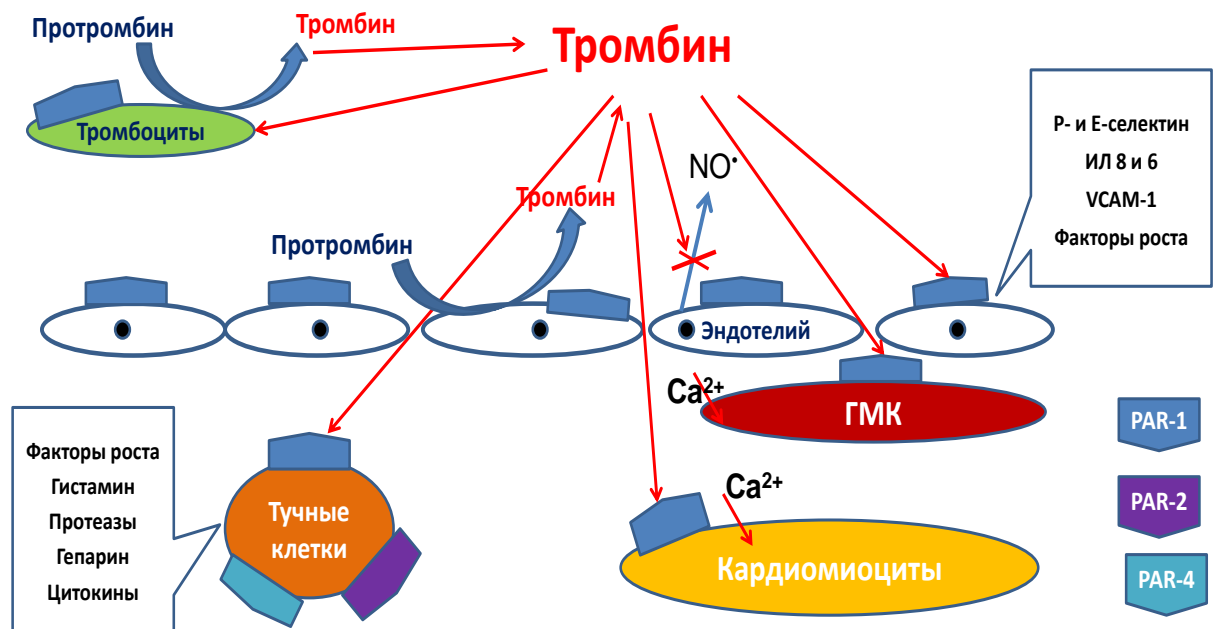


Рисунок 4 – Механизмы действия тромбина

(адаптировано Березовской Г.А. из Tsopanoglou N.E. et al., 2009)

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что повышение проницаемости сосудистой стенки под воздействием тромбина происходит благодаря его способности повышать активность некоторых металлопротеиназ. В частности, было установлено, что тромбин является

активатором ADAM10 (A Disintegrin And Metalloproteinase domain 10), участвующей в регуляции сосудистой проницаемости и способной влиять на экспрессию и функцию эндотелиальной молекулы клеточной адгезии — VE-кадгерина (VE-cadherin; CD144), [178]. Связь ADAM10 с VE-кадгерином чрезвычайно важна и представляет большой интерес для исследователей, поскольку известно, что уровень растворимого VE-кадгерина напрямую коррелирует со степенью выраженности атеросклеротического процесса в коронарных артериях. На данный момент известно, что VE-кадгерин препятствует трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, находясь на эндотелии сосудов, и наряду с тромбином участвует в мобилизации из костного мозга и дифференцировке предшественниц эндотелиальных клеток (ПЭК)[178;199]. Несложно предположить, что нарушение этих процессов влечёт за собой несвоевременную реэндотелизацию внутренней поверхности стентов, способствующую развитию поздних ТВС, вызывающих возобновление клиники ИБС [106].

Механическое повреждение стенки сосуда при ЧКВ сопровождается, как известно, тромбообразованием и воспалением, вызывающим усиление локального образования цитокинов и факторов роста. При этом происходит активация и миграция ГМК из меди в интиму и тромботические массы в просвете стента, а затем и их пролиферация, начиная с первой недели после реваскуляризации, то есть в середине пролиферативной фазы. Пролиферация ГМК завершается на 2 неделе после вмешательства, а их синтетическая активность продолжается, что приводит к образованию различных компонентов внеклеточного матрикса и увеличению неоинтимы [179], объём которой зависит от глубины повреждения сосудистой стенки. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о том, что травма сосудистой стенки, вызванная имплантацией стента, приводит к более массивному образованию неоинтимы, чем при баллонной ангиопластике [180].

Несмотря на наличие теоретических предпосылок, на данный момент отсутствуют убедительные клинические данные, свидетельствующие о влиянии интенсивности тромбогенеза на развитие РВС. Результаты экспериментальных исследований, посвящённых изучению роли тромбина в регуляции репаративных процессов, свидетельствуют лишь о его способности усиливать пролиферацию ГМК и гиперплазию неоинтимы, непосредственно активируя PAR-рецепторы на мембранах ГМК и тромбоцитов, стимулируя образование факторов роста последними [201].

Неоангиогенез или образование *vasa vasorum* стентированных артерий также принято считать одним из механизмов, приводящих к сужению просвета сосуда после эндоваскулярной реваскуляризации [110]. Поскольку развитие гиперплазии неоинтимы после ЧКВ приводит к ухудшению диффузии питательных веществ и кислорода в стенку стентированного сосуда, неоангиогенез является необходимым условием для сохранения адекватного кровоснабжения в ней.

Результаты гистологических исследований и оптической когерентной томографии [110;125] свидетельствуют о том, что неоангиогенез после имплантации стента происходит не только над наружной поверхностью стента, но и внутри гиперплазированной неоинтимы, что со временем приводит к прогрессированию атеросклероза в области оперированного сегмента и за его пределами [97].

Изучение роли различных компонентов системы гемостаза в неоангиогенезе позволило установить, что наиболее активное участие в этом процессе принимают не только сам тромбин, но и его белковые фрагменты (kringle-2) [134;205], а также активированный протеин С [193], антитромбин [160] и тканевой фактор [67].

В результате экспериментальных исследований было установлено, что тромбин способен ослаблять связь между эндотелиальными клетками и базальной мембраной, привлекая их к образованию микрососудов.

Происходит это благодаря тому, что тромбин вызывает повышение активности матриксной металлопротеиназы 2 (ММР-2), приводящее к ослаблению связей эндотелиоцитов с компонентами внеклеточного матрикса, их миграции и участию в неоангиогенезе [77]. Под воздействием тромбина происходит образование и новых межэндотелиальных связей, благодаря его способности усиливать экспрессию $\alpha\nu\beta 3$ -интегринов на поверхности эндотелиоцитов, обеспечивающих контакт этих клеток между собой посредством белков внеклеточного матрикса, главным образом витронектина и фибронектина [203].

Диаметрально противоположные эффекты тромбина проявляются не только в системе гемостаза, но и в ангиогенезе, где он может проявлять как антиангиогенные, так и проангиогенные свойства. Так, например, известно, что высокая концентрация и наличие функционально активного каталитического центра являются необходимыми условиями для проявления проангиогенного эффекта тромбина [205].

Хорошо известно также, что необходимые для активации неоангиогенеза компоненты образуются под воздействием тромбина через активируемые протеазами рецепторы (protease-activated receptors, PAR) тромбоцитов. Так, например, активация PAR-1 приводит к секреции VEGF, а PAR-4 – эндостатина [143]. Поскольку зрелые тромбоциты не имеют ядра, то они лишь переносят и высвобождают VEGF после активации, тогда как синтез этого фактора происходит только в мегакариоцитах [154;212].

Установлено, что источником проангиогенных факторов являются α -гранулы тромбоцитов. К их числу относятся сосудисто-эндотелиальный фактор роста-С (VEGF-С) [219], основной фактор роста фибробластов (bFGF)[80], тромбоцитарный фактора роста (PDGF)[96]. Кроме того, α -гранулы тромбоцитов являются источником таких ингибиторов ангиогенеза, как тромбоспондин [89], ангиопоэтин-1 (Ang-1) [165] и эндостатин [143].

Экспериментальные исследования позволили выявить наличие у тромбина способности влиять на активность HIF-1 α , находящегося не только в эндотелиальных клетках [72], но и в ГМК [43]. Было установлено, что повышение активности этого фактора, происходящее под воздействием тромбина, способствует усилению экспрессии генов целого ряда ангиогенных факторов, в том числе и VEGF.

Результаты изучения совместного воздействия тромбина и VEGF на эндотелиальные клетки, проведённого *in vitro* на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека, свидетельствуют о повышении их митогенной активности в результате синергизма. Установлено, что инкубация эндотелиальных клеток в присутствии VEGF, обработанных предварительно тромбином, сопровождается усилением в 2 раза митогенной активности обоих факторов. В основе данного эффекта, как установлено, лежит увеличение синтеза мРНК и рецепторов VEGF-2 под влиянием тромбина и сравнивается со своеобразной сенсibilизацией эндотелия к действию VEGF [204].

Хорошо известно, что активация PAR-1 на поверхности эндотелия приводит к образованию и ангиогенных факторов, к числу которых относится парстатин. Данный пептид образуется при протеолитическом расщеплении N-концевой области PAR-1 и состоит из 41 аминокислоты. Ангиогенные свойства данного пептида, как было установлено в экспериментах *in vitro*, обусловлены его способностью не только угнетать рост и миграцию эндотелиоцитов, но и усиливать их апоптоз, вызывая активацию каспаз [205]. Несмотря на то, что механизмы действия парстатина на эти процессы пока изучены недостаточно хорошо, доподлинно известно, что большинство эффектов он осуществляет преимущественно внутриклеточно [229]. В частности, в эксперименте на животных установлено, что парстатин вызывает активацию NO-синтазы и АТФ-зависимых калиевых каналов эндотелиоцитов, что приводит к дилатации

коронарных артерий и способствует защите миокарда у крыс при ишемии и реперфузии [191].

Чрезвычайно велик в последние годы интерес к изучению роли микрочастиц или микровезикул различного происхождения в ангиогенезе. Установлено, что циркулирующие в крови микрочастицы, которые образуются из различных клеток, таких как тромбоциты, эритроциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, в результате некроза и апоптоза, индуцируемого различными факторами, в том числе и тромбином, участвуют в активации неореваскуляризации миокарда после ишемии [56]. Результаты исследований, свидетельствующих об участии микрочастиц в процессах тромбообразования и неоангиогенеза [3], дают основания предположить, что роль в развитии осложнений после эндоваскулярных вмешательств не ограничивается этими процессами и может представлять большой интерес для дальнейшего изучения.

Традиционно развитие ТВС и РВС связывают с травмой эндотелия коронарных артерий в процессе эндоваскулярного вмешательства, с несвоевременной реэндотелизацией внутренней поверхности стента и с дисфункцией вновь образующегося эндотелия. Так, например, известно, что к развитию раннего ТВС в течение первых 30 дней после ревааскуляризации приводит деэндотелизация в ходе ЧКВ. Кроме того, известно, что выделяемые из антипролиферативного покрытия препараты (сиролимус, паклитаксель), наряду с подавлением гиперплазии неоинтимы, задерживают реэндотелизацию на сроки, которые существенно превышают период проведения двойной антиагрегантной терапии. Патоморфологические исследования позволили установить, что в случае использования стентов с антипролиферативным покрытием даже спустя 40 месяцев после вмешательства реэндотелизация завершена не полностью, тогда как при имплантации голометаллических стентов их внутренняя поверхность

реэндартелизируется полностью спустя 6-7 месяцев после реваскуляризации [215;216].

Несмотря на большой интерес к роли ПЭК в реэндартелизации и немалое количество исследований, посвящённых изучению механизмов их привлечения и пролиферации после эндоваскулярной реваскуляризации, проблема создания «идеального» стента остаётся далёкой от окончательного решения [35]. В настоящее время немало известно о роли тромбина и PAR-1 в пролиферации и дифференцировке ПЭК. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о способности тромбина увеличивать количество VE-кадгерин-позитивных клеток – маркера эндотелиальной дифференцировки в культуре клеток костного мозга мышей в 3 – 4 раза. Известно также, что воздействие природного антикоагулянта гирудина, ингибитора тромбина (ефегатрана) и блокатора PAR-1 (SFLLR-NH₂), напротив, приводит к уменьшению количества VE-кадгерин-позитивных клеток. Кроме того, некоторыми исследователями было выявлено наличие некой селективности тромбина в отношении влияния на пролиферацию и дифференцировку ПЭК [199]. Было отмечено также, что сам тромбин не обладает свойствами хемоаттрактанта и не способен усиливать миграцию ПЭК, вызванную известными хемоаттрактантами, такими как моноцитарный хемотаксический протеин-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1) и фактор стромальных клеток (Stromal cell-Derived Factor-1, SDF-1) [199].

Хорошо известно, что эндотелиальная дисфункция является независимым фактором развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако роль изменений тонуса стентированных сосудов, в основе которого, как полагается, также лежит дисфункция эндотелия, в развитии осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации по-прежнему остаётся мало изученной [164].

Известно также, что и тромбин обладает способностью влиять на тонус сосудов, способствуя образованию эндотелием вазодилататоров (оксида азота (NO^{*}) и простаглицлина (PGI₂)) и вазоконстрикторов (эндотелина-1 и тромбоксана A₂)[227]. Установлено, что непосредственное воздействие тромбина на ГМК клетки способствует исключительно вазоконстрикции [86].

В ходе экспериментальных исследований на изолированных коронарных артериях собак, посвящённых изучению роли эндотелия в реакции сосудистого тонуса на воздействие тромбина, было установлено, что повреждение эндотелия артерий тормозит TRAP-индуцированную релаксацию независимо от дозы используемого агониста рецепторов тромбина - TRAP (Thrombin Receptor Agonist Peptide)[124].

В исследовании *in vivo*, проведённом в 2006 г. S.H. Hofma с соавторами, по изучению вазомоторной реакции стентированных артерий было установлено, что введение ацетилхолина при проведении КАГ сопровождается вазоконстрикцией оперированных сосудов. При этом было отмечено, что подобная парадоксальная реакция развивается лишь в случае имплантации стентов с антипролиферативным покрытием [108], а в случае применения голометаллических стентов подобная реакция на ацетилхолин отсутствует. Однако в обоих случаях сохраняется эндотелий-независимая реакция на экзогенные нитраты. Механизмы развития данного феномена по-прежнему остаются до конца не понятными. Установлено лишь, что в отличие от рапамицина паклитаксель способствует активации NO-синтазы [221]. Учитывая многофункциональность тромбина, образование которого существенно возрастает в ходе проведения эндоваскулярной реваскуляризации, не сложно предположить, что в происхождении этого феномена может принимать участие и тромбин [114].

В настоящее время существует немало данных, позволяющих рассматривать тромбин в качестве одного из основных участников процессов, индуцированных эндоваскулярным вмешательством. Именно поэтому большое внимание, по причине особой важности этого фермента и высокого риска развития осложнений при использовании лекарственных препаратов, блокирующих его образование, по-прежнему приковано к изучению его роли в развитии осложнений после ЧКВ [26].

1.2.2. Влияние системы протеина С на прогноз течения ишемической болезни сердца после эндоваскулярного вмешательства

Тромботические осложнения в интраоперационном периоде ЧКВ возникают, как известно, вследствие активации не только тромбоцитарно-сосудистого, но и плазменно-коагуляционного звена гемостаза, что требует назначения антитромботических препаратов с различными механизмами действия: антиагрегантов и антикоагулянтов. Однако предотвратить возникновение как тромботических, так и геморрагических осложнений удаётся не всегда. Среди причин данной проблемы рассматривают не только отсутствие в рутинной клинической практике возможностей интегральной оценки протромбогенных и антитромбогенных факторов, но и применение лекарственных препаратов, не способных устранить их дисбаланс. К числу таких факторов относится протеин С, обладающий способностью не только ограничивать образование тромбина, но и повышать фибринолитическую активность плазмы [53]. Уменьшение активности протеина С традиционно связывают с развитием венозных тромбоемболий [22;147]. Однако, несмотря на отсутствие единого мнения по поводу его роли в развитии ТВС [87], нет

сомнений в том, что в возникновении артериальных тромбозов его значение велико [195].

Обязательным условием для активации протеина С под воздействием тромбина является наличие ТМ, протеина S, С4-связывающего протеина и рецепторов протеина С на эндотелиальных клетках, что позволяет говорить о единой системе, ключевым звеном которой является сам активированный протеин С [53;148](рисунок 5). Известно, развитие воспаления, которое сопровождается гиперпродукцией фактора некроза опухолей (ФНО) и ИЛ-1, а также увеличение экспонирования тканевого фактора на внешней поверхности мембран эндотелиоцитов, является причиной снижения активности протеина С [63]. Установлено, что повреждение стенки сосуда провоспалительными цитокинами и фагоцитарными ферментами сопровождается уменьшением образования и активности ТМ, а также ослаблением связей с его рецепторами на мембранах эндотелия, что на фоне гиперактивности комплемента, вызывающего увеличение количества связанного (неактивного) и уменьшение несвязанного (активного) протеина S, приводит к развитию гиперкоагуляции. Известно также, что инактивация системы протеина С сопровождается угнетением фибринолиза, поскольку при этом происходит снижение активности тканевого активатора плазминогена, а также повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 и подавление его продукции эндотелиальными клетками [5].

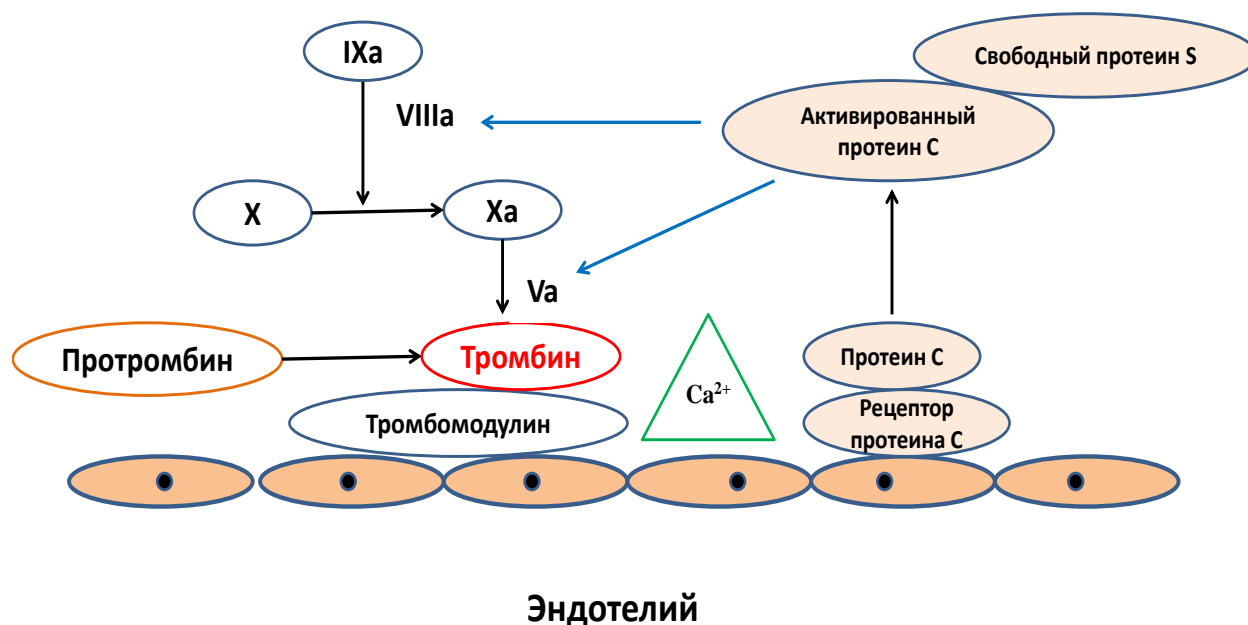


Рисунок 5 – Роль протеина С в гемостазе
(адаптировано Березовской Г.А. из Martinelli I. et al., 2014)

Результаты исследований, посвящённых изучению протеина С, свидетельствуют о наличии у него функций, позволяющих ему участвовать в регуляции как физиологических процессов, так и в патологических реакциях гемостаза на повреждение и воспаление стенки сосуда [53], которые он реализует через соответствующие рецепторы на мембранах эндотелия - Endothelial Protein C Receptor (EPCR) и Protease-Activated Receptor-1 (PAR1). Хорошо известно, что цитопротекторные эффекты активированного протеина С связаны со способностью проявлять антиапоптотический и противовоспалительный эффекты, а также с его способностью влиять на экспрессию генов и стабильность эндотелиального барьера [17;53;63;170;220](рисунок 6).

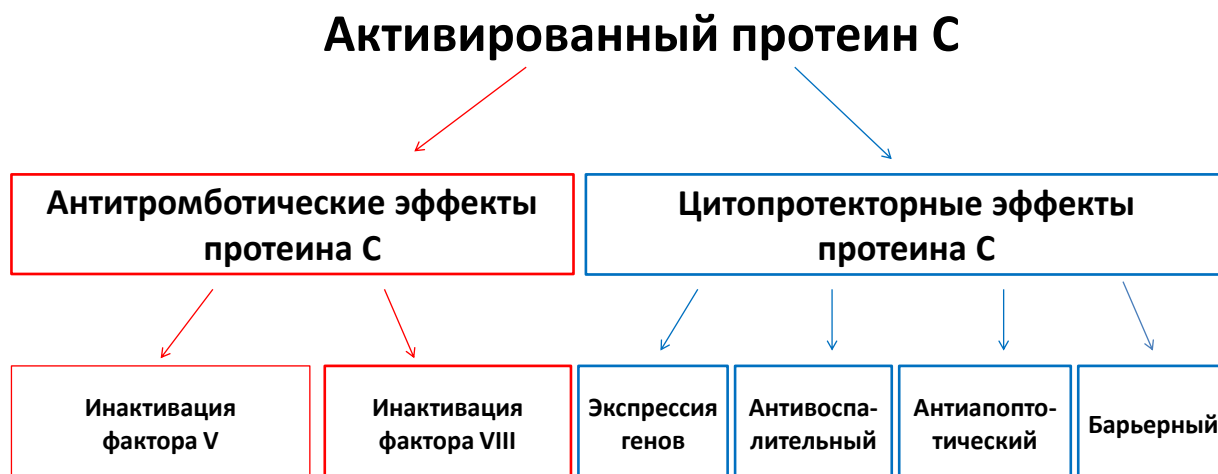


Рисунок 6 – Основные функции активированного протеина С
(адаптировано Березовской Г.А. из Bouwens E.A.M. et al., 2013)

На данный момент известно о существовании антикоагулянт-селективных и протектор-селективных модификаций протеина С, имеющих различные субстраты (ФVa и ФVIIIa/PAR1) и кофакторы (фосфотидилсерин/ЕРСR), обеспечивающих многообразие его функций [155]. Однако в эксперименте на мышах дикого типа было установлено, что введение рекомбинантного протеина С, обладающего антикоагулянт-селективными свойствами (E149A-APC), сопровождается снижением смертности при лучевом поражении животных [82].

Недостаточная активность данной системы связана с наличием врождённых и приобретённых факторов. К числу последних относится снижение образования протеина С гепатоцитами, а также угнетение активации в условиях эндотоксемии и септицемии, гипоксии, гиперпродукции ИЛ-1, ФНО, гомоцистеинемии и ряде других физиологических (беременность) и

патологических состояниях, а также применения лекарственных препаратов (оральные контрацептивы)[64]. Устойчивость к активированному протеину С, так называемая APC-резистентность (Activated Protein C resistance), чаще связана с наличием мутаций в гене, кодирующем образование фактора V (Arg506Gln - мутация Лейдена). Однако на данный момент имеются данные и о роли генетической изменчивости других факторов свёртывания крови в развитии этого феномена [59].

В последние годы растёт интерес к системе протеина С в связи с появившимися данными о влиянии её активности на риск развития артериальных тромбозов. В частности, сравнительно недавно был опубликован клинический случай о рецидивирующих артериальных тромбозах у 23-летнего пациента, перенесшего в течение 6 месяцев инфаркт миокарда, тромбоз правой почечной артерии, левой плечевой артерии, подколенной артерии и берцового ствола на фоне дефицита протеина С [60]. Задолго до этого были опубликованы результаты клинического исследования, свидетельствующие о роли дефицита протеина С в развитии инфаркта миокарда после стентирования коронарных артерий [196].

Сравнение в другом клиническом исследовании прогностической значимости сразу двух белков данной системы — протеина С и протеина S, являющегося в данном взаимодействии кофактором, у больных, перенесших ЧКВ со стентированием коронарных артерий, показало, что именно с дефицитом протеина S тесно связан риск развития тромбозов стентов [87].

Двадцать лет назад впервые были опубликованы данные, свидетельствующие о роли дефицита протеина С в развитии рестеноза внутри стента [173], что наглядно продемонстрировало проявление многофункциональности данной системы и расширило представления о возможности использования её компонентов с прогностической и

профилактической целью. Тогда был описан клинический случай шестикратного рецидива рестеноза внутри стента и инфаркта миокарда у молодого пациента с врождённым дефицитом протеина С.

В настоящее время ведутся исследования по использованию рекомбинантного человеческого АПС (rh-APC) в составе антипролиферативного покрытия стентов. Так, в 2015 году были опубликованы результаты экспериментального исследования, свидетельствующие о способности rh-APC сдерживать гиперплазию неоинтимы в коронарных артериях свиней [142]. Исследователи столкнулись с тем, что имплантация такого стента сопровождалась усилением образования моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), препятствующего высвобождению rh-APC с поверхности стента. Однако, несмотря на это, спустя месяц после операции было отмечено, что по сравнению с голометаллическими стентами, использование rh-APC-элюирующих стентов сопровождалось менее выраженной гиперплазией неоинтимы и снижением риска рестеноза в целом, а также улучшало реэндотелизацию внутренней поверхности стента.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о важности роли системы протеина С развитии осложнений после ЧКВ, как тромбоза, так и рестеноза внутри стента, и позволяют рассчитывать на использование компонентов данной системы с прогностической и профилактической целью.

1.3. Значение эффективности антиагрегантной терапии и контроля её действия в предотвращении рецидивов ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации

Одной из основных причин развития тромбозов внутри стента, как уже говорилось выше, является недостаточная эффективность и продолжительность антитромботической терапии. С активным поиском причин развития тромботических осложнений после ЧКВ связано появление понятия резистентности к антиагрегантным препаратам, которую, в соответствии с современными представлениями, принято подразделять на ложную и истинную. Причиной ложной резистентности принято считать низкую приверженность к лечению, снижение биодоступности и недостаточную дозировку препаратов, а также лекарственные взаимодействия и альтернативные пути агрегации тромбоцитов. Истинную резистентность принято связывать с носительством полиморфных вариантов генов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тромбоксансинтазы и других ферментов, участвующих в метаболизме производных арахидоновой кислоты, а также полиморфных вариантов генов, кодирующих синтез рецепторов тромбоцитов к гликопротеинам, коллагену и фактору Виллебранда [99].

Известно, что проблема лекарственных взаимодействий, являющаяся на данный момент наиболее очевидной причиной недостаточного эффекта антиагрегантных препаратов, актуальна и для препаратов, используемых в качестве покрытия самих стентов. В частности, было установлено, что сиролimus (рапамицина) обладает способностью повышать агрегационную способность тромбоцитов [40], которая усиливается при имплантации одновременно двух и более стентов *Cypher*, выделяющих данное вещество. Наряду с этим стало известно, что в печени с помощью ферментативной системы цитохрома P450 3A4 (*CYP3A4*) наряду с рапамицином

матеболизирется и другие препараты, часто назначаемые больным ИБС: клопидогрель, аторвастатин, дилтиазем и некоторый другие, в том числе и противогрибковые. При этом не трудно предположить, что конкуренция, возникающая между веществами, при использовании одних путей метаболизма, и является причиной снижения эффекта данных препаратов [131].

В последние несколько лет предметом особого внимания в силу своей клинической значимости стали взаимные влияния клопидогреля и ингибиторов протонной помпы (ИПП). Несмотря на большое количество публикаций на данную тему, нет однозначного представления об этой проблеме, да и о том, существует ли она на самом деле [128]. В США опубликованы данные о том, что ИПП, а точнее омепразол, так как именно с ним связывают наличие нежелательного эффекта, снижает активность клопидогреля на 50% [70], что увеличивает риск РВС и ТВС.

Мета-анализ 13 исследований, проведённый английскими учёными, напротив показал отсутствие существенной связи риска сердечно-сосудистых осложнений и совместного применения клопидогреля с ИПП [126]. Подобной точки зрения придерживаются также исследователи из Бостона, утверждающие, что если этот эффект и существует, то он вряд ли превысит 20% [169]. Однако при этом стало известно, что ИПП способны усиливать антитромбоцитарные влияния защищённых форм аспирина у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), подвергшихся ЧКВ [116]. На данный момент очевидным является лишь тот факт, что выгода от антитромбоцитарной терапии должна быть сопоставима с возможностью возникновения серьёзных кровотечений, особенно желудочно-кишечного тракта [113;144].

Несмотря на обилие публикаций по поводу причин нарушения биодоступности антиагрегантных препаратов, вопрос относительно влияния формы препарата остаётся наиболее интересным и открытым для обсуждения. Так, например, в 2013 году в журнале *Circulation* были опубликованы результаты сравнительного исследования, установившие

влияние на биодоступность препарата ацетилсалициловой кислоты кишечнорастворимой оболочки [94], по мнению авторов значительно препятствующей реализации антиагрегантных свойств данных препаратов.

Среди причин, уменьшающих эффективность клопидогреля, отмечают низкую приверженность к лечению, лекарственные взаимодействия (СУР3А4-метаболизируемые статины; омепрозол, влияющий на активность цитохрома Р450), компоненты пищи, а также индивидуальные особенности кишечной абсорбции [218] и активности ферментов цитохрома Р450 (частично за счёт генетического полиморфизма) [192].

Дозозависимая способность ослаблять действие клопидогреля выявлена при назначении высоких доз аторвастатина [131]. По мнению некоторых авторов, улучшить ответ на антитромбоцитарные препараты может коррекция липидного спектра, гликемии и артериального давления, так как именно эти факторы влияют на свойства мембран тромбоцитов и вызывают их дисфункцию.

К числу причин толерантности к антиагрегантам относят также и генетические факторы. Проведённый несколько лет назад мета-анализ показал клиническое значение полиморфизма гена изофермента 2С19 цитохрома Р450 (СУР2С19). Было установлено, что носители полиморфного варианта СУР2С19*2 данного гена имеют более высокий риск тромбоза стента и сердечно-сосудистой смерти, несмотря на применение клопидогреля [85]. Повышенный риск рецидивов клиники ИБС, по мнению авторов, также ассоциирован с наличием (*)² варианта аллеля.

Однако наряду с клиническими аспектами данной проблемы, существуют и лабораторные, под которыми подразумевают неполное подавление синтеза тромбоксана (менее 60% от исходного уровня) и недостаточное снижение уровня агрегации тромбоцитов (менее 25% от исходного) [99;163].

Несмотря на множество лабораторных тестов, используемых в клинической практике, получить полное представление о состоянии гемостаза, особенно при использовании препаратов, обладающих антитромботическими эффектами и имеющими данные эффекты в числе плейотропных (ингибиторы АПФ, блокаторы медленных кальциевых каналов, органические нитраты, некоторые статины, психотропные препараты и многие другие), практически невозможно.

Большинство рутинных тестов, как известно, позволяют оценить лишь количество или активность отдельных факторов, а также получить расчётные показатели, которые не в полной мере способны создать представление о состоянии гемостаза в целом. Так, например, о тромбинемии обычно судят по количеству продуктов, образующихся при активации тромбина — фрагментов F1+2 и комплексов тромбин-анти тромбин, не дающему полного представления об интенсивности тромбиногенеза.

Поскольку в физиологических условиях тромбин образуется в крайне малых количествах и почти тут же вступает в различные взаимодействия, оценить интенсивность его образования, особенно в ургентных ситуациях, представляет собой большую проблему. Результатом «слепого» воздействия на систему гемостаза, при отсутствии представления о потенциальной готовности крови к тромбиногенезу, в ряде случаев является развитие тромботических или геморрагических осложнений у больных, получающих антитромботические препараты с различными механизмами действия.

Далёкой от окончательного решения проблемой в настоящее время является создание высокоинформативных лабораторных тестов, способных обеспечить контроль действия антитромботических препаратов с целью повышения эффективности данной терапии [44;58]. Представление о том, что с этой целью следует использовать показатель, характеризующий изменение

агрегационной способности тромбоцитов независимо от механизмов их активации, послужило поводом для появления качественно новых методов мониторинга антитромботической терапии [91]. В качестве такого метода, позволяющего не только дать интегральную оценку состояния гемостаза, но и оценить его изменения под воздействием антитромботических препаратов по динамике образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина, был предложен тест генерации тромбина (ТГТ) [102].

Результаты теста характеризует ряд временных и количественных параметров. Период инициации образования тромбина (Lag Time), выражаемый в минутах, представляет собой период времени от внесения смеси, состоящей из ионизированного Ca^{2+} и флюорогенного субстрата в лунку с образцом плазмы и триггером до начала отклонения флюоресцентного сигнала от горизонтальной линии более чем на 2 стандартных отклонения. Время достижения пика в минутах (TTPeak) — это время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина.

Результаты теста характеризует ряд количественных и временных параметров. В качестве основного количественного показателя ТГТ Н.Нemker и соавторами был предложен «эндогенный тромбиновый потенциал» (ETP) [102], который представляет собой площадь под кривой образования тромбина. Ещё одним количественным параметром ТГТ является пиковая концентрация тромбина (Peak thrombin), отражающая максимальные значения генерации тромбина. Под периодом инициации образования тромбина (Lag Time), выражаемым в минутах, понимают период времени от внесения смеси, состоящей из флюорогенного субстрата и ионизированного кальция, в лунку с образцом плазмы и триггером, до начала отклонения флюоресцентного сигнала от горизонтальной линии на 2 более

стандартных отклонения. К числу временных показателей ТГТ также относится время достижения пиковых концентраций образования тромбина, выраженное в минутах (tt_{Peak}), отражающее период времени, за который в образце плазмы образуется максимальное количество тромбина.

Наибольшее количество исследований с использованием одной из модификаций ТГТ — в бедной тромбоцитами плазме, посвящено изучению возможностей данного теста для оценки действия прямых [31;32;84;189] и непрямых [34;81;112] антикоагулянтов.

В соответствии с представлениями о том, что под воздействием антиагрегантных препаратов должно происходить уменьшение связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, для оценки действия данных препаратов было предложено использовать ТГТ в богатой тромбоцитами плазме. В ходе немногочисленных исследований, посвящённых изучению влияния антиагрегантных препаратов (аспирина, клопидогреля и антагониста гликопротеина ПЬ/Ша — абциксимаба) на параметры ТГТ, было выявлено лишь удлинение временных показателей тромбограммы ($Lag\ Time$ и TT_{Peak}) под воздействием данных препаратов при отсутствии изменений основного количественного показателя генерации тромбина — ЕТР [33;34]. Именно поэтому, несмотря на наличие теоретических предпосылок, вопрос о диагностической ценности различных показателей ТГТ остаётся открытым, прежде всего, для оценки действия антиагрегантной терапии.

Установлено, что все известные на данный момент антитромботические препараты, независимо от механизмов воздействия на тромбоциты, в различной степени влияют на образование тромбина. Известно также, что в основе действия большинства из них лежат механизмы активации тромбоцитов, не связанные с PAR. При этом с точки зрения воздействия на патогенетические механизмы тромбообразования и с учётом

многофункциональности тромбина, более целесообразным является применение препаратов, угнетающих лишь некоторые из механизмов его действия, реализуемых через PAR-1 — ворапаксар, атопаксар, то есть PAR-зависимые механизмы.

Так, например, в ходе исследования TRACER были продемонстрированы возможности уменьшения риска развития ИМ, как спонтанного (1 типа), так развившегося после экстренного ЧКВ (4а типа), в случае добавления ворапаксара к стандартной терапии у больных с ОКС без подъёма сегмента ST [137]. Результаты исследования TRA 2°P-TIMI 50 свидетельствуют о том, что дополнительное назначение ворапаксара к стандартной антиагрегантной терапии больным, перенесшим ранее ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения или имеющим атеросклероз периферических сосудов, способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых событий, в том числе и смертельных [48], а также риска ТВС.

Однако в обоих исследованиях было установлено, что на фоне приёма данных препаратов отмечается повышение риска развития, как умеренных, так и тяжёлых кровотечений по шкале GUSTO. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что дефицит рецепторов тромбина (PAR-1) сопровождается уменьшением прочности сосудистой стенки [61], что наряду с данными клинических исследований требует глубокого изучения безопасности этих препаратов, а также разработки более чётких показаний к их назначению.

1.4. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства

На протяжении многих лет активно ведутся исследования и генетических аспектов изучаемой проблемы. Стало известно, что полиморфные варианты генов *eNOS* (Glu298Asp и -786T > C) [88], ядерных рецепторов *Nurr1* [49], ИЛ-8 (T(251), T(781)) [217] ассоциируется с риском развития РВС. Установлено также, что генетическое разнообразие промоутеров *RANTES* не влияет на частоту возникновения данного осложнения [217]. По мнению некоторых авторов, наличием p27(kip1)-838AA-генотипа, одного из регуляторов клеточного цикла (p27), обусловлена устойчивость к развитию РВС [210]. Однако другие исследования не установили подобной связи с полиморфными вариантами генов, кодирующих синтез p27 и p53 [200].

В настоящее время ведётся поиск качественно новых уровней регуляции как физиологических, так и патологических процессов. К числу таких факторов относятся активно изучаемые в последние годы микро-РНК (miRNA или miR) — короткие некодирующие РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и играют важную роль в различных биологических процессах, таких как развитие, дифференциация, пролиферация и апоптоз [42;168]. На данный момент известно более 200 вариантов подобных молекул, и уже доказанным является их участие в таких процессах, как РВС (miR-21), дестабилизация атеросклеротических бляшек и неоваскуляризация (miR-222), миграция и пролиферация ГМК (miR-143/145, miR-26A), регуляция синтеза фибронектина (miR-377), пролиферации и апоптоза клеток (miR-21, miR-133, miR-497, miR-885-5p, let-7/miR-98. miR-605), формирования гетерогенности тромбоцитов, определяющей различную степень их готовности к активации (miR-96) и апоптозу (Let-7b, miR-16, miR-

7, miR-145), а также в экспрессии P2Y12 на поверхности тромбоцитов (miR-223). [30;122;129;186]. В контексте изучения осложнений после ЧКВ подобные механизмы регуляции относятся скорее не к малоизученным, а к не учитываемым в клинической практике факторам, что даёт право надеяться на возможность использования данных соединений в качестве предикторов изучаемых осложнений и мишеней для терапевтического воздействия.

Наиболее интенсивно развивающимся направлением генетических исследований в данной области является изучение ассоциаций между полиморфными вариантами генов, кодирующих образование различных факторов гемостаза, и осложнениями после ЧКВ [166].

Исследования по выявлению «генов-кандидатов» на роль предикторов развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств позволили обнаружить ряд генетических маркеров, ассоциированных с развитием рестеноза и тромбоза внутри стента, к числу которых относятся полиморфные варианты генов, традиционно связанных с развитием тромбофилий (таблица 1).

В последние годы сохраняется также интерес и к другим причинам наследственных тромбофилий, связанных с носительством полиморфных вариантов генов протромбина (*F2*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) [230], повышающих риск развития осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации. Установлено также, что *F2*, наряду с полиморфными маркерами генов других компонентов гемостаза (*F10* (rs693335), *SERPINC1* (rs2227589), *PROS1* (Heerlen polymorphism) и *TFPI* (rs5940)) в сочетании с мутацией Лейдена способны повышать генерацию тромбина [181], роль которого в развитии осложнений после ЧКВ не вызывает сомнения.

Таблица 1- Генетические предикторы развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств

Обозначение гена	Полиморфные маркеры	Влияние на PBC	Источник литературы
<i>F5</i>	G1691A	↓ PBC	Bergheanu S.C., Pons D., Karalis I. et al. Interv. Cardiol. 2010. 2(2), 147–157.
<i>MTHFR</i>	C677T	↑ PBC	Chung SL, Chiou KR, Charng MJ. 2006;67:349-355.
<i>P2RY12</i>	P2Y12 гаплотип H1 (5 P2Y12 ht-SNPs)	↑ PBC	Rudez G, Pons D, Leebeek F. et al. 2008;29:375-380.
<i>F1(FGB)</i>	rs1044291 T>C	↑ PBC	Verschuren JJ, Trompet S, Postmus I. et.al. 2012;7:e42401.
<i>SERPINE1 (PAI-1)</i>	5G/5G	↑ PBC (у курящих)	Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A. et al. 2001;24:585-591.
		↓ PBC (у некурящих)	
	4G аллель	↑ PBC	Pons D, Monraats PS, de Maat MP et al. 2007;98:1323-1328.

Примечание: *F5* – ген фактора V; *MTHFR* – ген метилентетрагидрофолатредуктазы; *P2RY12* – ген пуриnergических рецепторов P2Y12; *FGB* – ген фибриногена; PAI-1 – ген ингибиторов активатора плазминогена 1.

Кроме того, результаты исследований, установивших наличие ассоциативной связи между нарушением перфузии миокарда при ИБС и

носителем полиморфных вариантов генов факторов свёртывания крови V, II, XIII, а также PAI-1 и фибриногена (FGB)[174], позволяют предположить существование аналогичной связи между изменением перфузии миокарда в области стентированных коронарных артерий и генетических аномалий гемостаза.

Таким образом, результаты многочисленных исследований, опубликованных в доступной литературе, свидетельствуют о многоплановости проблемы, связанной с возобновлением клиники ишемической болезни сердца после ангиопластики со стентированием коронарных артерий. Сохраняющийся колоссальный интерес к данной патологии, несмотря на большие усилия и несомненные успехи в предотвращении рецидива заболевания после вмешательства, свидетельствует не столько о малом количестве подходов к профилактике, сколько о непреодолимом многообразии клинических вариантов. Именно поэтому одним из возможных путей к решению данной проблемы представляется изучение влияния гемостаза как системы, объединяющей основные патогенетические механизмы возобновления клиники ишемической болезни сердца после эндоваскулярного вмешательства.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол проведения исследования, а также информированное согласие на участие в нём, подписанное всеми участниками перед включением в исследование, были одобрены Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Было обследовано 317 человек, из которых 235 больных ИБС в возрасте от 38 до 75 лет (184 (78,3%) мужчин и 51 (21,7%) женщин), направленных для проведения инвазивной коронароангиографии (КАГ) в условиях стационара ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, и 82 практически здоровых человека, вошедших в группу сравнения, не имеющих клинических проявлений ИБС, а также соответствующих по полу и возрасту основной группе пациентов (таблица 2).

Отбор пациентов для исследования проводился в течение 2010-2014 гг. на базе стационара кардиологического отделения №1 и реанимационных отделений №1 и №2 Главного клинического корпуса. Проспективное наблюдение больных осуществлялось в условиях НИЛ острого коронарного синдрома и НИЛ ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, а также Лаборатории свёртывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России (Санкт-Петербург).

Таблица 2 – Клиническая характеристика группы сравнения

Всего, <i>n</i> (%)	82 (100)
Возраст, лет (Mcp ± SD)	62,5 ± 11,5
Пол:	
– Мужчины, <i>n</i> (%)	57 (69,5)
– Женщины, <i>n</i> (%)	25(30,5)
Хроническая сердечная недостаточность I-III ФК, <i>n</i> (%)	22 (26,8)
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	66 (81,0)
Курение (общее количество), <i>n</i> (%):	42 (51,2)
• Продолжают курить, <i>n</i> (%)	17 (20,7)
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	13 (15,9)
Нарушение жирового обмена, <i>n</i> (%)	42 (51,2)
Наличие отягощённой наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, <i>n</i> (%)	34 (42,0)

Критерии включения и исключения из исследования, представленные в Таблице 3, были определены на основании данных анамнеза заболевания и результатов обследования. В качестве критериев включения в исследование рассматривалось наличие ИБС, подтверждённой при КАГ и требующей эндоваскулярной реваскуляризации, а также возраст больного не старше 75 лет. К критериям исключения относились патологические состояния, сопровождающиеся значительными нарушениями в системе гемостаза, указание на наличие в анамнезе эндоваскулярной реваскуляризации и АКШ/МКШ, а также применение непрямых антикоагулянтов.

Таблица 3 - Критерии включения и исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> • Возраст < 75 лет • Наличие ИБС, подтвержденной при КАГ 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст > 75 лет • Осложнения в ходе ЧКВ • Реваскуляризация (эндоваскулярная, АКШ/МКШ) в анамнезе • ТЭЛА в пределах 6 месяцев • Постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий • Терапия непрямыми антикоагулянтами • Фракция выброса левого желудочка < 40% • Застойная сердечная недостаточность • Креатинин крови > 180 мколь/л • Почечная и/или печеночная недостаточность • Острое нарушение мозгового кровообращения • Кардиомиопатия • Врождённые пороки сердца • Приобретённые пороки сердца (III и IV степени) • Хроническая обструктивная болезнь лёгких • Диффузные заболевания соединительной ткани • Текущий миокардит и/или перикардит • Онкопатология • Анемия тяжёлой степени

По результатам проведённой КАГ 188 больным в возрасте от 38 до 75 лет (149 мужчинам и 39 женщинам) была выполнена первичная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. В Таблице 4 представлена клиническая характеристика обследованных больных.

**Таблица 4 - Клиническая характеристика больных, подвергшихся
эндоваскулярной реваскуляризации**

Всего, <i>n</i> (%)	188 (100)
Возраст, лет (Mcp ± SD)	59,0 ± 8,7
ФВ левого желудочка, % (Mcp ± SD)	54,3 ± 7,0
Пол: – Мужчины, <i>n</i> (%) – Женщины, <i>n</i> (%)	149 (79,3) 39 (20,7)
Ишемическая болезнь сердца: • Анамнез ИБС отсутствовал, <i>n</i> (%) • Безболевая ишемия миокарда, <i>n</i> (%) • Стенокардия напряжения II ФК, <i>n</i> (%) • Стенокардия напряжения III ФК, <i>n</i> (%) • Стенокардия напряжения IV ФК, <i>n</i> (%) • Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	5 (2,7) 22 (11,7) 49 (26,1) 125 (66,5) 9 (4,8) 101 (53,7)
Хроническая сердечная недостаточность (ФК), <i>n</i> (%): • I • II • III • IV	55 (29,2) 118 (62,8) 15 (8,0) 0
Стеноз аортального клапана I-II степени, <i>n</i> (%)	9 (4,8)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий: • Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, <i>n</i> (%) • Эндартерэктомия брахиоцефальных артерий в анамнезе, <i>n</i> (%)	7 (3,7) 5 (2,7)
Атеросклероз артерий нижних конечностей: • Перемежающаяся хромота, <i>n</i> (%) • Эндартерэктомия артерий нижних конечностей в анамнезе, <i>n</i> (%)	14 (7,4) 6 (3,2)

Таблица 4 (продолжение)

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	161 (85,6)
Курение (общее количество), <i>n</i> (%):	104 (55,3)
• Курили ранее, <i>n</i> (%)	58 (30,9)
• Продолжают курить, <i>n</i> (%)	46 (24,4)
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	34 (18,1)
Нарушение жирового обмена:	107 (56,9)
• Избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	39 (20,7)
• Ожирение, <i>n</i> (%)	68 (36,2)
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	157 (66,8)
- не достигли целевых значений ОХ и ЛПНП на момент включения в исследование (ОХ > 4,0 ммоль/л, ЛПНП > 1,8 ммоль/л);	83 (44,1)
Значения ОХ/ЛПНП (ммоль/л):	
- до ЧКВ;	4,7 ± 1,2/2,9 ± 1,0
- через 12 месяцев после ЧКВ.	4,7 ± 1,1/2,8 ± 0,9
С-реактивный белок (мг/л):	
- до ЧКВ	6,9 ± 12,3
- через 12 месяцев после ЧКВ	5,9 ± 19,4
Наличие отягощённой наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, <i>n</i> (%)	84 (44,7)

В экстренном порядке ЧКВ было выполнено у 35 (18,6%) больных по причине ОКС. Поводом для вмешательства в плановом порядке у 153 (81,4%) больных чаще всего являлось наличие стенокардии напряжения III функционального класса, толерантной к консервативному лечению и, как

правило, сочетающейся с другими вариантами ИБС, а также положительный результат пробы с физической нагрузкой (стрессЭхоКГ).

Безболевая ишемия была выявлена у 11,7% больных. Инфаркт миокарда в прошлом перенесло более половины больных (53,7%), а проявления хронической сердечной недостаточности, преимущественно II ФК, на момент госпитализации имели более чем 62% больных. В числе факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще всего фигурировали эссенциальная артериальная гипертензия (85,6%), курение (55,3%), дислипидемия (66,8%), ожирение (36,2%), а также отягощённая наследственность по ССЗ (44,7%). Стеноз аортального клапана гемодинамически незначимый был выявлен у 9 (4,8%) больных.

Указание в анамнезе на нарушение мозгового кровообращения, обусловленного атеросклерозом брахиоцефальных артерий, имелось у 3,7%. Клинические проявления облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей были выявлены у 7,4%.

2.2. Дизайн исследования

По результатам первичной инвазивной КАГ все пациенты были разделены на три группы: 188 больным было выполнено стентирование коронарных артерий; 30 больным — АКШ/МКШ; 17 больным реваскуляризация не проводилась по причине отсутствия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам КАГ (у 11 больных) или по причине отсутствия влияния гемодинамически значимых стенозов на сократительную способность миокарда по результатам стрессЭхоКГ (у 6 больных).

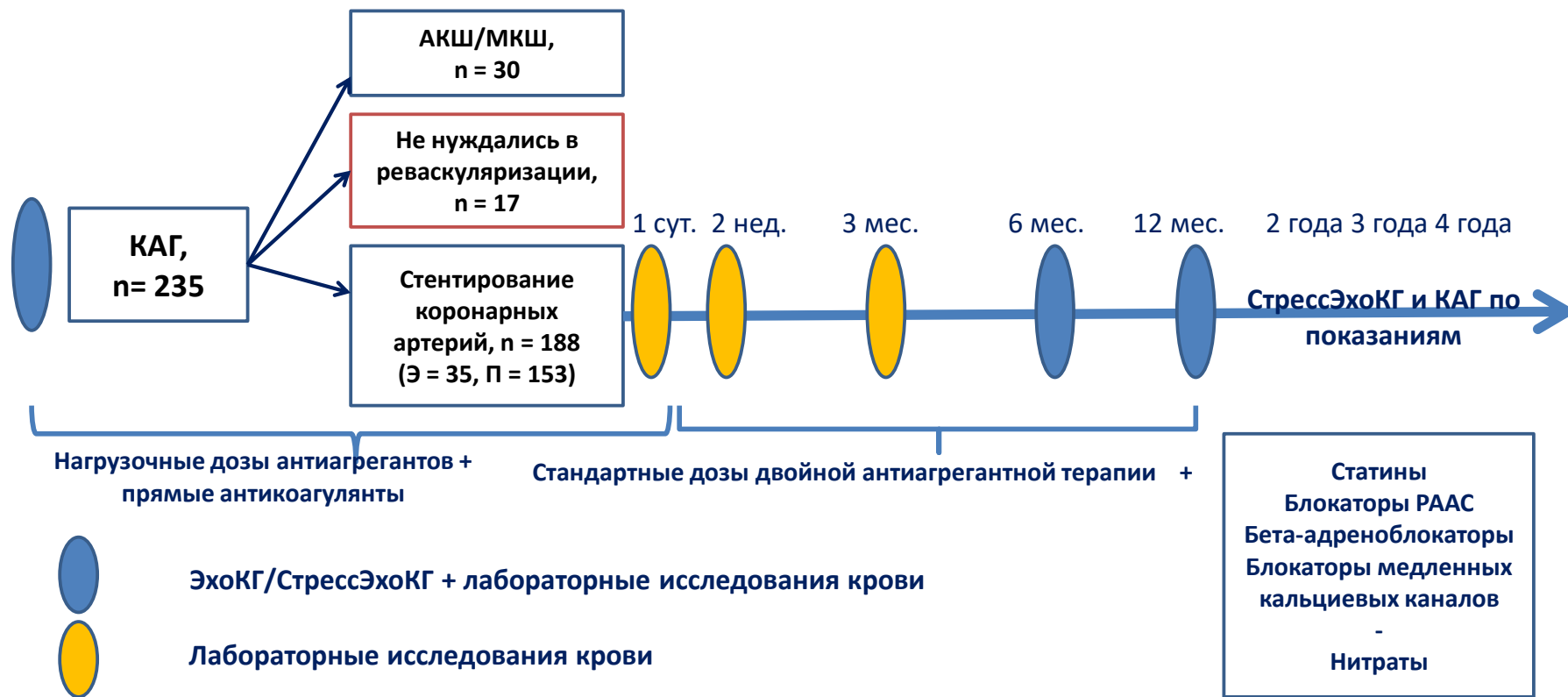


Рисунок 7 – Дизайн первого года исследования

В течение 2 – 4 лет наблюдения ежегодно все пациенты опрашивались по телефону и могли самостоятельно позвонить в случае возникновения жалоб. Пациенты, указывающие на возобновление клиники ИБС (боли в грудной клетке), приглашались на осмотр и обследование (стрессЭхоКГ) с целью решения вопроса о проведении повторной КАГ.

Забор крови для лабораторных исследований проводился у всех вошедших в исследование больных до ЧКВ, через сутки, 2 недели, 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства (рисунок 7). Определялись показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы и показатели теста генерации тромбина в различной модификации, однократно выполнялось генетическое исследование крови на предмет выявления полиморфных вариантов генов гемостаза и фолатного обмена. В последующие 3 года наблюдения лабораторные исследования в плановом порядке не проводились. СтрессЭхоКГ выполнялась перед ЧКВ только у плановых больных, через 6 и 12 месяцев после вмешательства всем пациентам основной группы, подвергшимся эндоваскулярной реваскуляризации, далее — в случае возобновления клиники стабильной стенокардии напряжения либо в случаях, требующих дифференциальной диагностики боли в грудной клетке.

В качестве конечных клинических точек рассматривались:

1. Геморрагические осложнения согласно классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [151].
2. Тромботические экстракардиальные осложнения: ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоз периферических сосудов, тромбоэмболия лёгочной артерии.
3. Проведение повторного эндоваскулярного вмешательства с целью достижения полной реваскуляризации.

4. Возобновление стенокардии, обусловленное ТВС и/или РВС, а также прогрессированием атеросклероза в бассейне неоперированных коронарных артерий, подтверждёнными при КАГ и требующими повторной реваскуляризации.
5. Внезапная коронарная смерть.
6. Внесердечная смерть.

Геморрагические осложнения оценивались по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [151].

- BARC 0: отсутствие геморрагических осложнений.
- BARC 1: малые кровотечения, не требующие обращения за медицинской помощью, не влияющие на состояние больного и сроки госпитализации, а также не требующие применения дополнительных методов обследования и лечения.
- BARC 2: клинически значимые кровотечения, не относящиеся к BARC 3 – 5, но требующие обращения за медицинской помощью и проведения дополнительных диагностических процедур, включая эндоскопическое исследование и компьютерную томографию, а также лабораторные исследования крови и мочи; применение местных гемостатических средств и коррекции доз и сроков назначения антитромботических препаратов.
- BARC 3: большие кровотечения, приводящие к снижению гемоглобина до 3 г/дл (30 г/л) и требующие хирургического вмешательства, гемотрансфузии и введения вазоактивных препаратов (за исключением десневых, носовых, геморроидальных кровотечений и экхимозов): гемоперикард, внутричерепное и внутриглазное кровоизлияние, приводящее к нарушению зрения.
- BARC 4: кровотечения, связанные с операцией коронарного шунтирования.

– BARC 5: фатальные кровотечения.

Верификация тромбозов стентов осуществлялась по критериям, разработанным Academic Research Consortium (ARC) в 2006 году [62].

В пользу «определенного» тромбоза стента (ТС) свидетельствовало наличие ангиографических признаков ТС либо наличие тромба, полученного при аутопсии или биопсии из стента или сегмента, длиной до 5 мм проксимальнее или дистальнее стента, а также наличие хотя бы одного из следующих критериев, появившихся в течение 48 часов: новые острые симптомы ишемии в покое; новые ишемические изменения на ЭКГ, которые предполагают развитие острой ишемии; типичную динамику кардиоспецифичных биомаркеров повреждения миокарда.

О развитии «вероятного» ТС судили по следующим критериям: любая необъяснимая смерть в первые 30 дней после стентирования; развитие любого ИМ независимо от времени, прошедшего после вмешательства, связанного с документированной острой ишемией в бассейне имплантированного стента без ангиографического подтверждения ТС и в отсутствии любой другой явной причины.

По времени развития ТС выделяли: острый тромбоз — от 0 до 24 часов; подострый тромбоз — от 24 часов до 30 дней; поздний тромбоз — от 30 дней до 1 года; очень поздний тромбоз — через 1 год после имплантации стента [149].

В качестве рентгенографических критериев РВС рассматривалось сужение просвета сосуда на 50% и более, развивающееся в течение первых 6 месяцев после стентирования [115;152].

Под неполной реваскуляризацией понимали наличие гемодинамически значимого сужения коронарной артерии диаметром более 1,5 мм.

Под внезапной коронарной смертью подразумевали ненасильственную смерть, вызванную заболеваниями сердца, проявившуюся внезапной потерей

сознания в пределах одного часа с момента появления острых симптомов. Внесердечной смертью считали смерть, не связанную с заболеваниями сердца, причины которой установлены по результатам аутопсии.

Медикаментозная терапия

В соответствии с действующими на момент проведения исследования рекомендациями ЕОК по реваскуляризации миокарда [222], всем пациентам проводилась стандартная двойная антиагрегантная терапия, состоящая из препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и клопидогреля в дозе 600 мг за сутки или, по крайней мере, за 2 часа до ЧКВ. После реваскуляризации доза АСК 300 мг в сутки была неизменной до выписки из стационара, а доза клопидогреля (75 мг в сутки) увеличивалась в редких случаях до 150 мг в сутки в течение первых 7 дней после вмешательства.

В периоперационном и раннем послеоперационном периодах все пациенты получали нефракционированный гепарин в виде внутривенной инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), или эноксапарин из расчёта 1 мг/кг 2 раза в сутки. Больным, оперированным в экстренном порядке, проведение антикоагулянтной терапии начиналось на догоспитальном этапе.

Данные о частоте применения таблетированных препаратов в течение четырёх лет наблюдения приведены в Таблице 5.

В течение года после вмешательства все больные независимо от вида стентов получали двойную антиагрегантную терапию, состоящую из препарата ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 – 100 мг в сутки и клопидогрель в суточной дозе 75 мг. По истечению первого года наблюдения все пациенты оставались на

антиагрегантной монотерапии препаратом ацетилсалициловой кислоты в дозе от 75 до 100 мг в сутки.

Таблица 5 - Частота применения таблетированных препаратов

Лекарственные препараты	Количество больных, <i>n</i> (%)	
	1 год наблюдения, <i>n</i> = 188	2 – 4 годы наблюдения, <i>n</i> = 119
Ацетилсалициловая кислота:		
• 75 мг	52 (27,7)	76 (63,9)
• 100 мг	136 (72,3)	44 (37,0)
Клопидогрель 75 мг	188 (100)	0
Ингибиторы АПФ	113 (60,1)	62 (52,1)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	64 (27,2)	42 (35,3)
Бета-адреноблокаторы	209 (88,9)	93 (78,2)
Блокаторы кальциевых каналов	51 (27,1)	47 (39,5)
Гиполипидемические препараты:		
• Статины	183 (97,3)	114 (95,8)
• Фибраты	5 (2,7)	7 (5,9)
Диуретики	105 (55,9)	71 (59,7)
Нитраты	34 (18,1)	27 (22,7)
Ингибиторы протонной помпы	71 (37,8)	43 (36,1)

Кроме антиагрегантных препаратов все пациенты получали гиполипидемические препараты: статины в среднетерапевтических дозировках 183 (97,3%) и фибраты 5(2,7%) больных. Однако на момент включения в исследование у 83 (44,1%) больных целевые значения общего холестерина (ОХ) и

липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (ОХ < 4,0 ммоль/л, ЛПНП < 1,8 ммоль/л) достигнуты не были. В течение всего срока наблюдения проводилась коррекция гиполипидемической терапии, что позволило уменьшить количество больных с нецелевыми значениями ОХ и ЛПНП до 27,4%.

В базисную терапию также входили бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (60,1%), блокаторы рецепторов I типа к ангиотензину II (27,2%), блокаторы медленных кальциевых каналов (27,1%), диуретики (55,9%), нитраты (18,1%), а также таблетированные антигипергликемические препараты (бигуаниды и тиазолидиндионы) при наличии показаний. Ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол) в течение первого года после вмешательства регулярно получал 71 (37,8%) больной. В последующем был рекомендован курсовой приём данных препаратов в профилактических дозировках.

2.3. Антропометрические данные пациентов

Всем больным проводилось измерение роста при первичном осмотре. Измерение веса, окружности талии и расчёт индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) производились при каждом осмотре.

В соответствии с классификацией, принятой Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2000 году, о степени ожирения судили по ИМТ, рассчитанному по формуле, предложенной А. J. L. Quetelet в 1835 году и утвержденной ВОЗ (индекс Кетле):

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}, (1)$$

Нормальной считали массу тела пациентов с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²; избыточной — с ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²; ожирением — при ИМТ от 30 кг/м² и более.

О типе ожирения судили по окружности талии (ОТ), измеренной в горизонтальной плоскости через середину расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии. Об абдоминальном типе ожирения свидетельствовало увеличение окружности талии пациента до 94 см и более у мужчин и 80 см и более у женщин.

Также при каждом осмотре проводилось измерение артериального давления на плечевой артерии методом аускультативного (непрямого) измерения АД по Н.С. Короткову с помощью сфигмоманометра и фонендоскопа (сфигмоманометрия) с соблюдением правил измерения АД, а также подсчёт частоты сердечных сокращений.

2.4. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой

Первое ЭхоКГ исследование у больных, госпитализированных в экстренном порядке с ОКС, проводилось по короткому протоколу, позволяющему оценить основные ЭхоКГ параметры миокарда в покое, а у больных, госпитализированных в плановом порядке, стрессЭхоКГ осуществлялась в полном объёме накануне с целью определения показаний для проведения КАГ. Через 6 и 12 месяцев после ЧКВ стрессЭхоКГ в соответствии с полным протоколом проводилась пациентам обеих категорий.

Для проведения Стресс-ЭхоКГ на тредмиле (T1200, GE) был применён стандартный протокол BRUCE с использованием программ для нагрузочных тестов «Cardiosoft» (GE). ЭхоКГ проводилась с помощью аппарата Vivid 7 Dim

(GE). О наличии нарушений регионарной сократимости миокарда судили визуально (качественным методом) и с помощью пятибалльной шкалы (полуколичественным методом) по 16 стандартным сегментам левого желудочка, сравнивая изображения до и после нагрузки. В качестве индекса нарушения регионарной сократимости (ИНРС) миокарда рассматривали сумму индексов нарушений локальной сократимости, разделенную на количество анализируемых сегментов. Локализация поражения коронарного русла определялась в соответствии со схемой кровоснабжения ЛЖ магистральными артериями [69]. О глобальной сократимости левого желудочка судили по результатам измерения фракции выброса биплановым методом Simpson.

2.5. Коронароангиография

Инвазивная КАГ проводилась в течение 2010-2014 годов в условиях отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Диагностические и лечебные вмешательства выполнялись на ангиографическом комплексе GE Innova 3100, оснащенном системой записи и анализа параметров инвазивной гемодинамики Mac-Lab (США).

Проведение первичного ЧКВ осуществлялось преимущественно (у 184 или 97,9% пациентов) через бедренную артерию. По результатам КАГ в группе обследованных больных чаще выявлялось наличие гемодинамических стенозов в бассейнах передней межжелудочковой у 128 (68,1%) больных, огибающей у 104 (55,3%) больных и правой коронарных артерий у 98 (52,1%) больных (таблица 6).

Таблица 6 – Локализация гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, выявленных при первичной коронароангиографии

Коронарная артерия	Обследованные больные, <i>n</i> = 188
Ствол левой коронарной артерии ($\geq 50\%$), <i>n</i> (%)	7 (3,7)
Передняя межжелудочковая артерия ($\geq 75\%$), <i>n</i> (%)	128 (68,1)
Диагональная артерия ($\geq 75\%$), <i>n</i> (%)	17 (9,0)
Огибающая артерия ($\geq 75\%$), <i>n</i> (%)	104 (55,3)
Правая коронарная артерия ($\geq 75\%$), <i>n</i> (%)	98 (52,1)

Повторная КАГ в экстренном порядке выполнялась больным при возникновении клиники ОКС. В плановом порядке поводом для повторной КАГ являлось возобновление стабильной стенокардии напряжения II-III ФК и положительного результата стресс-ЭхоКГ.

Характеристика выполненных эндоваскулярных реваскуляризаций приведена в Таблице 7. Полная реваскуляризация была достигнута у 68 (36,2%) больных. Имплантация одного стента в коронарную артерию выполнена у 94 (50%) больных, 35 из которых пришлось на экстренных пациентов (ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии). В связи с этим реваскуляризация в группе экстренных больных была преимущественно неполная (у 28 из 35), в отличие от больных, оперированных в плановом порядке, что учитывалось при многофакторном анализе полученных данных. Имплантация двух стентов одномоментно произведена у 56 (29,8%) больных, из которых пятеро были прооперированы в экстренном порядке. По три и более стентов одномоментно было имплантировано 38 (20,2%) пациентам. Суммарная длина имплантированных стентов в среднем составила $40,3 \pm 23,7$ мм. Минимальный

диаметр стентированного участка в среднем — $2,9 \pm 0,7$ мм. Максимальное давление преддилатации, которое было использовано при ЧКВ — $14,4 \pm 3,3$ атм.

Таблица 7 – Характеристика выполненных эндоваскулярных реваскуляризаций

Количество пациентов, <i>n</i> (%)	188 (100)
Применённый сосудистый доступ, <i>n</i> (%):	
• радиальный	4 (2,1)
• феморальный	184 (97,9)
Полная реваскуляризация, <i>n</i> (%)	68 (36,2)
Количество одновременно установленных стентов, <i>n</i> (%):	
• 1 стент	94 (50,0)
• 2 стента	56 (29,8)
• 3 и более стентов	38 (20,2)
Резидуальный стеноз после вмешательства, <i>n</i> (%)	13 (6,9)
Суммарная длина имплантированных стентов, мм (Mcp ± SD)	$40,3 \pm 23,7$
Минимальный диаметр стентированного участка, мм (Mcp ± SD)	$2,9 \pm 0,7$
Давление преддилатации (максимальное), атм (Mcp ± SD)	$14,4 \pm 3,3$

Оценка тяжести поражения коронарного русла осуществлялась по шкале Syntax Score [www.syntaxscore.com]. В соответствии с данной школой к группе низкого риска относились больные, имеющие от 0 до 22 баллов, к группе промежуточного риска — 23 - 32 балла и к группе высокого риска — > 32 баллов (таблица 8). Подавляющее большинство больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, имели низкие значения показателя Syntax Score, что согласуется с рекомендациями ESC/EACTS по выбору метода реваскуляризации миокарда от 2014 года [121].

Таблица 8 – Оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax Score

Количество пациентов, <i>n</i> (%)		188 (100)
Риск в баллах	0 - 22 балла	164 (87,2)
	23 - 32 балла	17 (9,1)
	> 32 баллов	7 (3,7)

Характеристика использованных стентов приведена в Таблице 9. У пациентов, включенных в данное исследование, чаще всего были использованы стенты без лекарственного покрытия (80,2%), реже — с антипролиферативным покрытием (Зотаролимус, Эверолимус, Биолимус)(19,8%).

Таблица 9 – Характеристика использованных стентов

Общее количество имплантированных стентов, <i>n</i> (%)	328 (100)
Среднее количество имплантированных стентов у одного пациента, <i>n</i> (Mcp ± SD)	1,9 ± 0,9
Типы стентов:	
- с лекарственным покрытием, <i>n</i> (%):	65 (19,8)
• Зотаролимус, <i>n</i> (%), <i>n</i> (%)	9 (2,7)
• Эверолимус, <i>n</i> (%), <i>n</i> (%)	25 (7,6)
• Биолимус, <i>n</i> (%)	31 (9,5)
- без лекарственного покрытия, <i>n</i> (%)	263 (80,2)

Стенты без лекарственного покрытия были имплантированы 139 (73,9%) больным, а с лекарственным покрытием 35 (19,1%) больным. Стенты обоих типов были установлены 14 (7,0%) больным.

2.6. Лабораторные исследования

2.6.1. Исследования крови

В условиях ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России всем обследованным выполнялся общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Coulter LH 500 с принадлежностями (Beckman Coulter Inc., США). Биохимические исследования проводились с использованием автоматического биохимического анализатора Architect с8000 (Abbott Laboratories, США) и автоматического иммунохимического анализатора Cobas e411 (Roche, Швейцария). Определялись следующие показатели крови: активность креатинфосфокиназы МВ, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, содержание тропонина I, миоглобина, общего билирубина, общего белка и С-реактивного белка, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, а также липидный спектр крови.

2.6.2. Исследования гемостаза: коагулологические исследования крови и тест генерации тромбина

Исследования гемостаза проводились в условиях ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и лаборатории свёртывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург). Исследование гемостаза проводилось с помощью автоматического коагулометра STA-Compact (STA-Compact, Швейцария) и автоматического коагулометра Helena AC-4 (Helena Biosciences Europe, Великобритания) с использованием реагентов от производителя. Оценивались следующие показатели: концентрация фибриногена (г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), фактор Виллебранда (ФВ, %), фактор VIII (Ф VIII, %), протромбин по Квику (ПТ, %), антитромбин III (АТ III, %) и

международное нормализованное отношение (МНО). D-димеры (мкг/мл) измеряли методом, основанным на латексной агглютинации.

Оценка агрегационной активности тромбоцитов проводилась с помощью импедансного 2-канального агрегометра Chronolog (Chrono-log Corporation, США) и следующих индукторов агрегации тромбоцитов: коллагена (2 мкг/мл), арахидоновой кислоты (0,5 мМ/л) и АДФ в трёх концентрациях (1 мкМ, 5 мкМ и 10 мкМ). Кроме того, была проведена оценка динамической функции тромбоцитов по методу Борна с использованием анализатора агрегации тромбоцитов АТ-02 (НПФ «Медтех», Россия) и таких индукторов агрегации, как коллаген (2 мкг/мл) и АДФ (в концентрациях 1 мкМ и 5 мкМ). Данный метод основан на непрерывной оценке изменений коэффициента светопропускания перемешиваемой и термостатируемой суспензии тромбоцитов под воздействием агрегирующего агента. О проявлении антиагрегантных эффектов ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля судили по степени снижения индуцированной агрегации тромбоцитов.

О состоянии тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза также судили по степени внутрисосудистой активации тромбоцитов с помощью морфофункционального метода по А.С. Шитиковой с использованием фазово-контрастного микроскопа МИКРОМЕД 7 (ЛОМО, Россия). В качестве основных показателей степени активации тромбоцитов рассматривали долю активных форм тромбоцитов (%) и долю тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (%).

Об интенсивности тромбиногенеза судили с помощью теста генерации тромбина, позволяющего довольно точно моделировать *in vitro* условия образования тромбина, существующие в естественных условиях (рисунок 8).

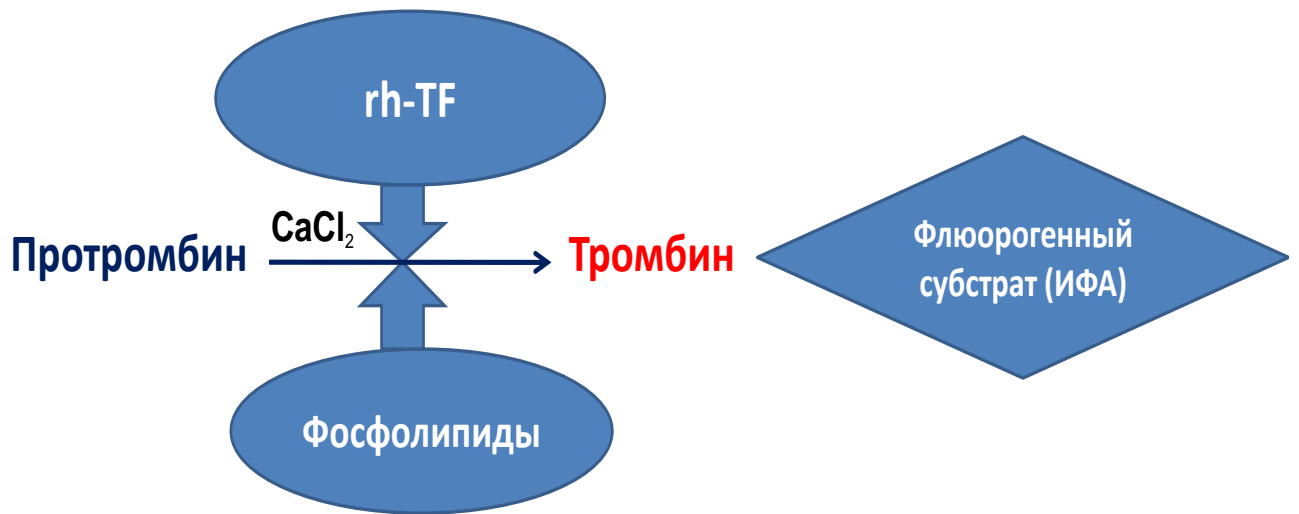


Рисунок 8 – Моделирование тромбиногенеза в плазме крови *in vitro*
(адаптировано Березовской Г.А. из Hemker H. et al., 2003)

Примечание: rh-NF - рекомбинантный человеческий тканевой фактор.

Проведение ТГТ и анализ полученных результатов исследования осуществлялись согласно методике, предложенной Hemker H et al. в 2003 г. [101] в условиях НИЛ ОКС ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и лаборатории свёртывания крови Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург). Для решения поставленных перед исследованием задач были использованы модификации ТГТ, позволяющие оценить интенсивность тромбиногенеза в богатой и в бедной тромбоцитами плазме. С целью стандартизации ТГТ все полученные образцы крови забирались непосредственно в вакуумные пробирки VACUETT®,

содержащие 3,2 — процентный (0,109 M) раствор цитрата натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) в качестве консерванта, в объёмах, обеспечивающих соотношение антикоагулянта и крови 1: 9.

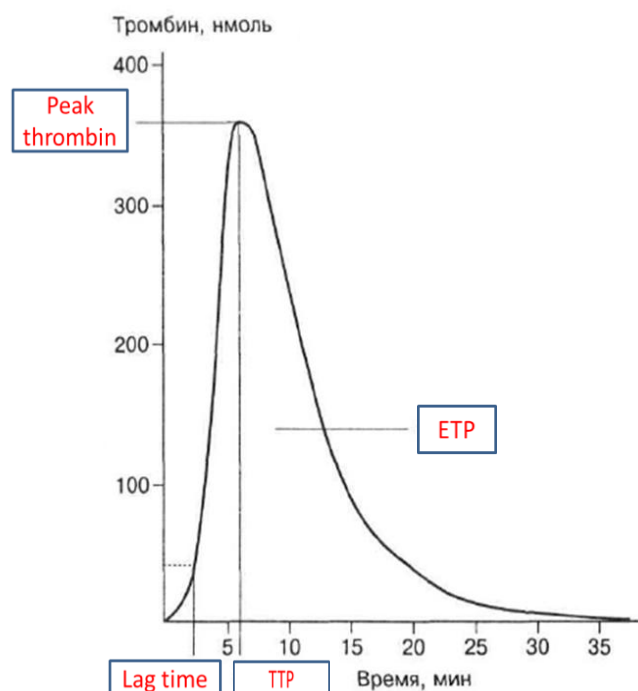
Для получения богатой тромбоцитами плазмы, после центрифугирования при 22°C в течение 10 минут и ускорении 120 g довели концентрацию тромбоцитов в каждом образце до $150 \cdot 10^9$ кл/л посредством добавления аутологичной плазмы, бедной тромбоцитами. Смесь рекомбинантного человеческого тканевого фактора (rh-TF) и отрицательно заряженных прокоагулянтных фосфолипидов в конечной концентрации 1 пМ использовалась в постановке ТГТ в качестве триггерного реагента.

Для получения бедной тромбоцитами плазмы полученные образцы крови подвергались последовательному двойному центрифугированию при 130g в течение 10 мин и 2500g в течение 30 мин. Триггерный реагент «PPP-Reagent 5pM» содержал смесь rh-TF в конечной концентрации 5 пМоль и прокоагулянтных фосфолипидов.

Оценка влияния системы активированного протеина С на интенсивность тромбиногенеза проводилась с помощью постановки ТГТ в бедной тромбоцитами плазме, модифицированной добавлением в реакционную смесь при параллельной постановке человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM).

В постановке ТГТ использовались оригинальные реагенты производства Thrombinoscope BV (Нидерланды) и планшетный флюориметр Fluoroskan Ascent®, оборудованный диспенсером производства Thermo Fisher SCIENTIFIC (Финляндия). Все используемые постановки ТГТ проводились в дублях. Смесь флюорогенного субстрата, чувствительного к образующемуся тромбину, и CaCl_2 готовились непосредственно перед каждой постановкой из реагентов «Fluo-Buffer» и «Fluo-Substrate». Для калибровки, проводимой параллельно с постановкой теста в каждом исследуемом образце плазмы, осуществлялась с

помощью реагента «Thrombin Calibrator». Графическое изображение и расчет показателей кривых образования тромбина осуществлялись с помощью программного обеспечения Thrombinoscope[®] версия 3.0.0.26. (рисунок 9).



**Рисунок 9 – Кривая генерации тромбина и измеряемые параметры
(адаптировано Березовской Г. А. из Hemker H. et al., 2003)**

Анализировались следующие показатели ТГТ (рисунок 9): LT (Lag Time) – время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина, (нМ); ttPeak (time to peak) – время достижения пика (мин); ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал (нМ·мин). VI (Velocity index) – скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле:

$VI = \text{Peak} / \text{ttPeak} - \text{Lag time}$, (2)

где Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина, (нМ);

ttPeak (time to peak) – время достижения пика (мин);

LT (Lag Time) – время инициации свертывания (мин).

О чувствительности к тромбомодулину судили по разнице показателей ТГТ, полученных в параллельной постановке с добавлением rh-ТМ и без добавления rh-ТМ по формуле:

$X = Y (\text{без rh-ТМ}) - Y (\text{с rh-ТМ}) / Y (\text{без rh-ТМ}) \cdot 100 \%$, (3)

где X – чувствительность к тромбомодулину (%);

Y – показатель тромбограммы;

rh-ТМ – человеческий рекомбинантный тромбомодулин.

2.6.3. Генетическое исследование

Генетическое исследование на предмет выявления полиморфных вариантов генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена проводилось в условиях ЦКДЛ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. При включении в исследование 90 случайно выбранным пациентам, подвергшимся эндоваскулярной реваскуляризации, было проведено молекулярно-генетическое исследование с помощью комплекта реагентов «Сердечно-сосудистые заболевания СтрипМетод»[®] (ViennaLab Diagnostics GmbH, Австрия). Данный инновационный метод диагностики основан на мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), мечении ПЦР-продуктов биотином, их гибридизации на тест-стрипе и визуализации с помощью фосфатазы. Использование

специфических олигонуклеотидов, закрепленных на тест-ленте, позволило детектировать следующие варианты генов: *F1 (FGB)(-455G>A)*, *F2 (G20210A)*, *F5 (G1691A)* и *F5(H1299R)*, *F13 (V34L)*, *SERPINE1 (5G(-675)4G)*, *ITGB3 (T1565C)*, *MTHFR (C677T)* и *MTHFR (A1298C)*. Кровь у пациентов забирали в пробирки с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови твердофазным методом с помощью реагентов, входящих в состав вышеуказанного комплекта, в соответствии с инструкцией производителя. 100 мкл крови инкубировали с раствором для лизиса клеточных мембран, после чего производили сорбцию ДНК с помощью ионообменной смолы «GenXTRACT Resin». Полученный раствор ДНК использовали для постановки ПЦР.

2.7. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерных программ SPSS 20.0., Statistica 10 и SAS JMP 10. О достоверности различий между двумя зависимыми выборками по причине их достаточного объема судили по t-критерию для средних (p^1), различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Полученные данные также анализировались с помощью непараметрических критериев Уилкоксона (p^2) и Знаков (p^3), различия также считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Сравнения групп по номинальным признакам проводились с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$. Была использована следующая интерпретация коэффициентов корреляции, полученных в исследовании: 0 – 0,5 — от ничтожной до слабой; 0,5 – 0,7 — умеренная; 0,7 – 0,9 — сильная; 0,9 – 1,0 — очень сильная [21;123].

С помощью однофакторного дисперсионного анализа с апостериорными множественными сравнениями по критерию Шеффе была дана оценка

достоверности различий между несколькими независимыми выборками для нормально распределенных данных с однородной дисперсией. В иных ситуациях был использован непараметрический критерий Краскала-Уоллиса, а для множественных сравнений – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$. Значения средних для выборок приведены с 95%-ми доверительными интервалами и стандартными отклонениями.

Статистический анализ результатов генетического исследования проводился с помощью компьютерной программы Statistica 7.0. Различия считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали непараметрические методы: критерий χ^2 , а для малых выборок – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с 95% доверительным интервалом (ДИ) по формуле $ОШ = (a \cdot d) / (b \cdot c)$, где a и b – количество больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант, соответственно; c и d – количество лиц группы сравнения, имеющих и не имеющих данный генетический вариант, соответственно. Также был использован калькулятор для статистического анализа в генетических исследованиях «случай-контроль» (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Математическое моделирование классификатора возобновления клинических проявлений ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации на основе данных теста генерации тромбина, полученных непосредственно перед операцией, осуществлялось с помощью нейронных сетей заданной архитектуры, программируемых в пакете Mathematica Wolfram.

В статистической обработке полученных данных и создании нейросетевой модели участвовали сотрудники кафедры высшей математики СПбПУ им. Петра Великого Лазовская Т.В. и Тархов Д.А..

Глава 3. Клинические события и факторы риска возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации

3.1. Анализ клинических событий после эндоваскулярной реваскуляризации

В Таблице 10 приведены результаты наблюдения за больными после эндоваскулярного вмешательства.

Таблица 10 – Клинические события в течение четырёхлетнего периода наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации

Первичные конечные клинические точки	1 год наблюдения, <i>n</i> = 188 (%)	2-4 годы наблюдения, <i>n</i> = 120 (%)
Внезапная коронарная смерть, <i>n</i> (%)	0	0
Проведение повторного эндоваскулярного вмешательства с целью достижения полной реваскуляризации, <i>n</i> (%)	12 (6,5)	0
Геморрагические осложнения согласно классификации BARC, <i>n</i> (%):		
• BARC 1	4 (петехии)(2,2)	2 (петехии)(1,7)
• BARC 2	2 (гемофтальм)(1,1)	0
• BARC 3	1(гемоперикард)(0,5)	0
• BARC 4	0	0
• BARC 5	0	0
Возобновление клиники ИБС, <i>n</i> (%):		
• ОКС/ИМ	13 (7,0)	6 (5,0)
• Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК	27 (14,5)	41 (34,5)
Тромботические экстракардиальные осложнения, <i>n</i> (%):		
• ИИ/ТИА	0	4 (3,4)
• Тромбоз периферических сосудов	1 (0,5)	2 (1,7)
• Тромбоэмболия лёгочной артерии	1 (0,5)	0
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	3 (1,6)	1 (0,8)
Внесердечная смерть, <i>n</i> (%)	2 (1,1)	2 (1,7)
Утрачена связь, <i>n</i> (%)	2 (1,1)	1 (0,8)

Основную группу наблюдения составили 188 больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации. Период наблюдения от момента вмешательства до развития событий, предусмотренных критериями конечных клинических точек, продолжался от 1-х суток до 4-х лет и в среднем составил $2,4 \pm 1,7$ года.

Анализ частоты возникновения конечных точек в течение первого года исследования приведён на Рисунке 10.

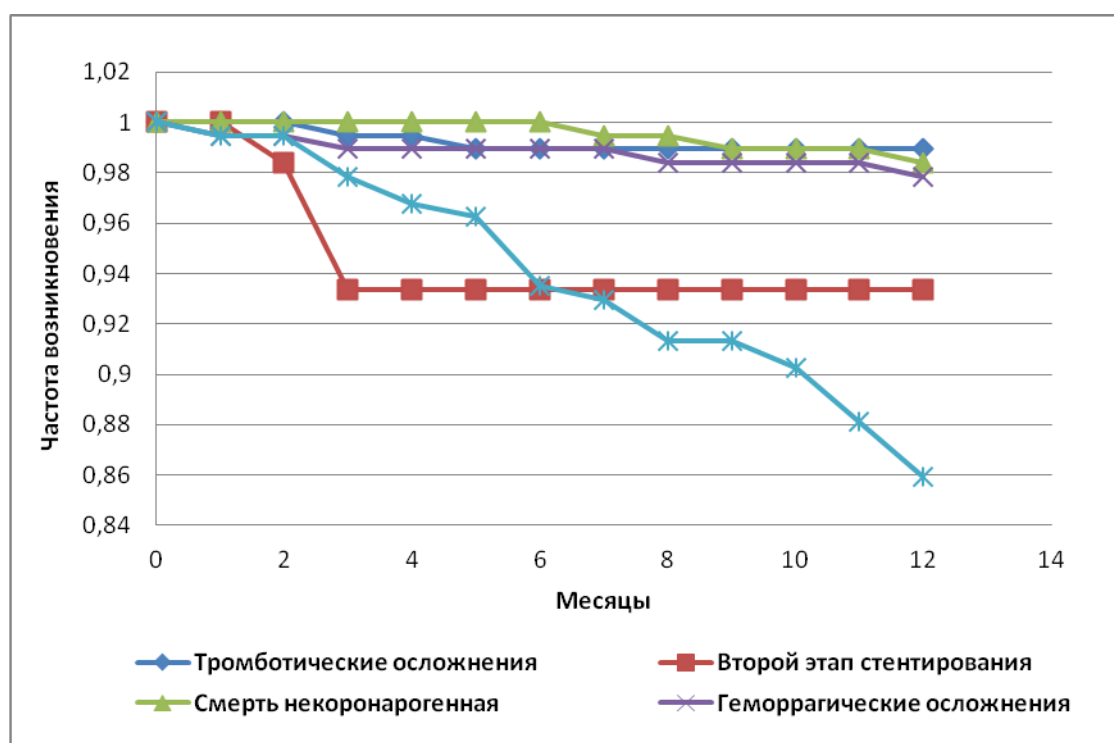


Рисунок 10 – Динамика возникновения клинических событий в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации

Из числа больных, с кем в течение всего периода наблюдения связь была сохранена, ни одного случая смерти от сердечно-сосудистых причин зафиксировано не было. В течение 4-х лет наблюдения от родственников

пациентов стало известно о четырёх случаях смерти от внесердечных причин - онкологических заболеваний.

Повторное эндоваскулярное вмешательство с целью достижения полной реваскуляризации было проведено у 12 (6,5%) больных через 2 – 3 месяца после первого вмешательства, что и явилось причиной их исключения от дальнейшего динамического наблюдения.

Геморрагические осложнения развились у 7 человек, из которых у четверых больных (2,2%) появились петехиальные кровоизлияния на коже (BARC 1) и у двоих (1,1%) — гемофтальм (BARC 2), потребовавшие коррекции доз антиагрегантных препаратов; у 1 (0,5%) больного развился гемоперикард через сутки после ЧКВ (BARC 3), по поводу чего было выполнено дренирование перикарда. Анализ частоты возникновения геморрагических осложнений в хронологическом порядке в течение первого года наблюдения приведён на Рисунке 11.

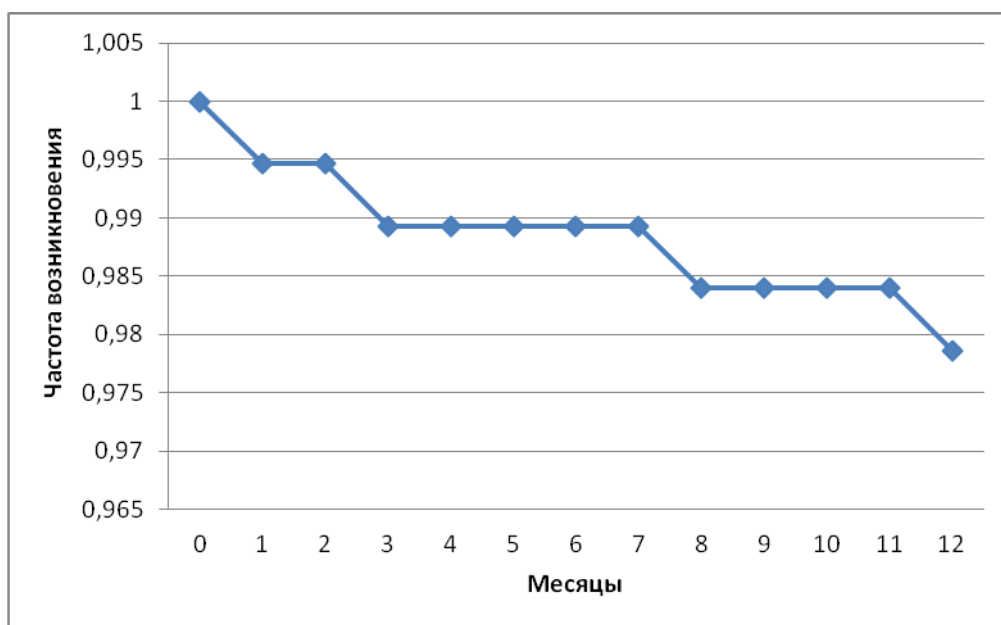


Рисунок 11 – Динамика возникновения геморрагических осложнений в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации

В последующие годы наблюдения было зафиксировано 2 (1,7%) случая появления петехиальных кровоизлияний на фоне антиагрегантной монотерапии препаратом ацетилсалициловой кислоты в среднетерапевтических дозировках. Пациенты были направлены на расширенное обследование в лабораторию свёртывания крови РосНИИГТ ФМБА.

Возобновление клинических проявлений ИБС (ОКС/ИМ и стабильной стенокардии напряжения II–III ФК) в течение всего периода наблюдения было выявлено у 87 больных. Анализ частоты возникновения рецидивов заболевания в течение первого года после эндоваскулярного вмешательства приведён на Рисунке 12.

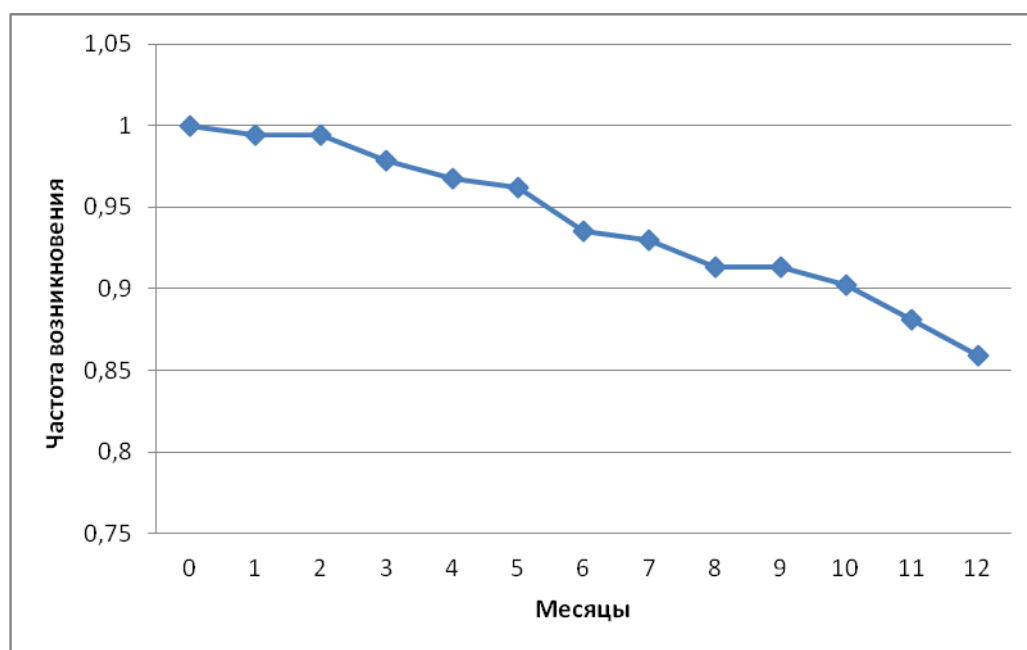


Рисунок 12 – Динамика возобновления стенокардии в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации

С клиникой ОКС в экстренном порядке в течение первого года после ЧКВ были госпитализированы 13(7,0%) больных. У 27 (14,5%) больных наблюдалось возобновление клиники стенокардии напряжения II–III ФК, что явилось поводом

для проведения пробы с физической нагрузкой и повторной КАГ с целью определения тактики дальнейшего лечения. Соотношение острых форм ИБС и стабильной стенокардии в течение этого периода наблюдения составило 1:2, а в последующие три года наблюдения — 1:7. В течение последующих трёх лет наблюдения количество новых случаев ОКС сократилось до 6 (5,0%), а стабильной стенокардии напряжения II-III ФК увеличилось до 41 (34,5%).

В течение первого года наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации возобновление стенокардии произошло у 40 больных (21,5%), что в целом согласуется с результатами других исследователей и данными регистров [110;111].

Тромботические экстракардиальные осложнения в течение первого года после ЧКВ развились у 2-х (1,1%) больных, в связи с чем, одному пациенту была выполнена эндартериэктомия на подвздошной и общей бедренной артерии, а второму пациенту была назначена постоянная антикоагулянтная терапия по причине развития тромбоэмболии лёгочной артерии, потребовавшей его госпитализации и исключения из исследования. В последующие три года наблюдения у 4 (3,4%) больных были выявлены признаки нарушений мозгового кровообращения: ишемического инсульта у троих больных и транзиторной ишемической атаки у одного больного. Клинические проявления облитерирующего атеросклероза нижних конечностей были диагностированы у 2 (1,7%) больных, что потребовало коррекции консервативной терапии.

В течение первого года наблюдения было зафиксировано три случая пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. У одного из пациентов спустя 6 месяцев после ЧКВ по результатам КАГ было выявлено сочетание РВС до 90% (ПМЖА) с прогрессированием атеросклероза в неоперированных ранее артериях, по поводу чего было выполнено маммарно-коронарное шунтирование ПМЖА, аорто-коронарное шунтирование огибающей артерии и диагональной артерии.

У двух других пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий гемодинамически значимых стенозов по результатам КАГ выявлено не было. Одному больному было выполнена радиочастотная абляция устьев лёгочных вен, а другому подобрана консервативная антиаритмическая терапия. В течение последующих трёх лет наблюдения лишь у 1 пациента появились клинические проявления пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, потребовавшие коррекции терапии.

За весь период наблюдения была утрачена связь с четырьмя больными: с двумя — в течение первого года наблюдения и с двумя — в течение последующих трёх лет.

Таким образом, наибольшая частота возобновления клиники ИБС после эндоваскулярного вмешательства была отмечена в течение первого года наблюдения; удельный вес случаев стабильной стенокардии напряжения среди всех рецидивов ИБС, рассматриваемых в данном исследовании в качестве клинических конечных точек, увеличивался постепенно в течение всего срока наблюдения.

3.2. Анализ факторов, влияющих на возобновление клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации

С целью установления факторов, влияющих на риск возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярного вмешательства, был произведён сравнительный анализ частоты выявления наиболее известных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в группах больных с различными вариантами течения заболевания после реваскуляризации, результаты которого приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика групп больных в зависимости от возобновления стенокардии после реваскуляризации (клинические данные)

Клинические показатели	Больные без возобновления стенокардии, <i>n</i> = 61	Больные с возобновлением стенокардии, <i>n</i> = 87	χ^2	<i>p</i>
Пол: • Мужчины, <i>n</i> (%) • Женщины, <i>n</i> (%)	49 (80,3) 12 (19,7)	70 (80,5) 17 (19,5)	0,000	0,985
Возраст, лет (Mcp \pm SD)	58,0 \pm 8,3	61,0 \pm 9,2	-	0,41
Поражение коронарного русла по шкале Syntax Score, баллы (Mcp \pm SD)	10,0 \pm 5,4	15,0 \pm 9,2	-	0,0001
ФВ левого желудочка, % (Mcp \pm SD)	58,5 \pm 5,4	55,5 \pm 6,7	-	0,0134
Вес, кг (Mcp \pm SD)	85,5 \pm 15,7	86,0 \pm 11,1	-	0,83
Индекс массы тела, кг/м ² (Mcp \pm SD)	28,3 \pm 4,4	29,1 \pm 3,6	-	0,24
Окружность талии, см (Mcp \pm SD)	102,0 \pm 11,4	104,0 \pm 7,7	-	0,24
Инфаркт миокарда в анамнезе, <i>n</i> (%)	24 (37,7)	44 (50,6)	1,821	0,178
Хроническая сердечная недостаточность I-III ФК, <i>n</i> (%)	35 (57,4)	50 (57,5)	0,000	0,991
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%)	16 (26,2)	19 (21,8)	0,383	0,537
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	51 (83,6)	78 (89,7)	1,172	0,279
Наличие отягощённой наследственности по ССЗ, <i>n</i> (%)	21 (34,4)	26 (29,9)	0,341	0,560
Курение, <i>n</i> (%): • Курили ранее • Продолжают курить	29 (47,5) 13 (21,3)	37 (42,5) 29 (33,3)	0,365 2,550	0,546 0,111

Вполне ожидаемым оказалось наличие более тяжёлого поражения коронарного русла по шкале Syntax Score, оцененного при первичной КАГ, у больных с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации (15,0 \pm 9,2 против 10,0 \pm 5,4; *p* = 0,0001).

Было установлено также, что у данной категории больных исходно фракция выброса левого желудочка была существенно ниже, чем у больных без рецидивов стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации ($55,5 \pm 6,7$ против $58,5 \pm 5,4$; $p = 0,0134$).

Сравнительная оценка лабораторных показателей, характеризующих нарушения углеводного и липидного обменов, а также развития системного воспаления, о роли которых в развитии и прогрессировании атеротромбоза хорошо известно, не выявила каких-либо значимых отличий между анализируемыми группами (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика групп больных в зависимости от возобновления стенокардии после реваскуляризации (лабораторные данные)

Лабораторные показатели	Больные без возобновления стенокардии, $n = 61$	Больные с возобновлением стенокардии, $n = 87$	p
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$6,3 \pm 1,2$	$5,8 \pm 0,8$	0,04
СРБ, мг/л	$6,2 \pm 12,28$	$9,5 \pm 12,5$	0,33
Липидный спектр крови:			
- ОХ, ммоль/л;	$4,8 \pm 1,2$	$4,5 \pm 1,1$	0,41
- ЛПНП, ммоль/л;	$2,9 \pm 1,0$	$2,8 \pm 0,9$	0,65
- ЛПОНП, ммоль/л;	$0,7 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,3$	0,82
- ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$	0,05
- ТГ, ммоль/л;	$1,5 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,6$	0,83
- КА.	$3,3 \pm 1,3$	$3,6 \pm 1,4$	0,44

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности.

Статистически значимого влияния гендерной принадлежности, некоторых антропометрических данных, анализируемых в данном исследовании, а также

сопутствующей патологии и факторов риска развития ССЗ, на варианты течения ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации установлено не было.

Таким образом, методы стандартного математического анализа позволили установить лишь факт влияния тяжести поражения коронарного русла, оцененной по шкале Syntax Score, и фракции выброса левого желудочка, имеющейся у больных исходно, на вероятность возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации. При этом влияние известных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений на возобновление клиники стенокардии после вмешательства с помощью данных методов статистического анализа в группе обследованных больных установить не удалось, что, вероятно, связано с жесткими критериями включения в исследование.

3.3. Результаты повторного коронароангиографического исследования

Повторное коронароангиографическое исследование пациентам, госпитализированным в экстренном порядке, проводилось всем без исключения. В случае возникновения стабильной формы ИБС и наличия положительной пробы с физической нагрузкой, повторное коронароангиографическое исследование проводилось только с согласия больного. Анализ имеющихся данных повторной инвазивной КАГ приведён в Таблице 13.

Было установлено, что у 2 (5,0%) в течение первого года и у 4 (8,5%) больных в последующие три года наблюдения возобновление стенокардии не было обусловлено наличием гемодинамически значимых стенозов, как в оперированных сосудах, так и в неоперированных ранее коронарных артериях.

За весь период наблюдения по результатам повторной КАГ не было выявлено ни одного случая изолированного сужения стентированного коронарного сосуда в результате ТВС и/или РВС.

Таблица 13 – Результаты повторной коронароангиографии у больных ишемической болезнью сердца в течение четырёх лет наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации

Клинические события	За 1 год наблюдения, <i>n</i> = 40	За 2-4 годы наблюдения, <i>n</i> = 47	χ^2	<i>p</i>
• Нет гемодинамически значимых стенозов, <i>n</i> (%)	2 (5,0)	4 (8,5)	0,415	0,52
• Гемодинамически значимые стенозы только в оперированных сосудах (РВС/ТВС) , <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)	-	-
• Прогрессирование атеросклероза иной локализации, <i>n</i> (%)	11 (27,5)	10(21,3)	0,457	0,50
• РВС/ТВС в сочетании с прогрессированием атеросклероза в неоперированных сосудах, <i>n</i> (%)	18 (45,0)	7 (14,9)	9,565	0,002
• Нет данных, <i>n</i> (%)	7 (17,5)	26 (55,3)	-	-

Примечание: РВС – рестеноз внутри стента; ТВС – тромбоз внутри стента.

Сочетание ТВС/РВС с прогрессированием атеросклероза в неоперированных сосудах являлось причиной возобновления стенокардии в течение первого года после ЧКВ в 3 раза чаще, чем в последующие три года наблюдения (18 (45,0%) против 7 (14,9%); $\chi^2 = 9,565$, $p = 0,002$).

Количество больных, отказавшихся от проведения повторной КАГ в период от двух до четырёх лет после ЧКВ, возросло по сравнению с первым годом наблюдения в связи с увеличением в этот период случаев возобновления стабильной стенокардии невысокого функционального класса (7 (17,5%) против 26 (55,3%); $\chi^2 = 13,128$, $p < 0,001$).

Результаты проведённого регрессионного и корреляционного анализа свидетельствовали об отсутствии влияния полноты реваскуляризации, давления предиятации, модификации стентов, их количества и суммарной длины

одновременно установленных стентов на вероятность возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации в группе обследованных больных.

Таким образом, было установлено, что не всегда возобновление клинических проявлений ИБС после ЧКВ обусловлено наличием гемодинамически значимых стенозов только лишь в оперированных коронарных артериях [7]; в течение первого года после ЧКВ причиной рецидивов стенокардии является преимущественно сочетание ТВС/РВС и прогрессирования атеросклероза в неоперированных сосудах.

3.4. Влияние исходной формы ишемической болезни сердца на прогноз течения заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации

При сравнении групп больных, госпитализированных в экстренном и в плановом порядке, было установлено, что у больных ОКС чаще в анамнезе имелось указание на наличие отягощённой наследственности по ССЗ (48,6%), у них имелось более тяжелое поражение коронарного русла по шкале Syntax Score и более низкая фракция выброса левого желудочка (таблица 14). У больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации в плановом порядке, чаще имелось наличие в анамнезе инфаркта миокарда (46,4%), проявлений хронической сердечной недостаточности II-III ФК (64,1%) и артериальной гипертензии (96,1%), курения (39,9%) и более высокого индекса массы тела на момент включения в исследование (таблица 14).

По наличию сахарного диабета 2 типа (СД 2), а также по возрасту и полу, значимых отличий между этими категориями больных выявлено не было.

Таблица 14 – Сравнительная клиническая характеристика групп больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации в экстренном и плановом порядке

	Экстренные больные, n = 35	Плановые больные, n = 153	χ^2	<i>p</i>
Пол: • Мужчины, n (%) • Женщины, n (%)	28 (80,0) 7 (20,0)	121 (79,1) 32 (20,9)	0,015	0,904
Возраст, лет (Mcp \pm SD)	57 \pm 10,6	60 \pm 8,2	-	0,069
Оценка тяжести поражения коронарного русла по шкале Syntax Score, баллы (Mcp \pm SD)	17 \pm 9,3	11 \pm 6,9	-	0,00001
ФВ левого желудочка, % (Mcp \pm SD)	52 \pm 7,7	57 \pm 6,2	-	0,0001
Вес, кг (Mcp \pm SD)	82,0 \pm 10,8	86 \pm 14,7	-	0,13
Индекс массы тела, кг/м ² (Mcp \pm SD)	27,1 \pm 2,9	28,7 \pm 4,1	-	0,03
Окружность талии, см (Mcp \pm SD)	102,0 \pm 8,7	100 \pm 10,4	-	0,29
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (20,0)	71 (46,4)	8,181	0,005
Хроническая сердечная недостаточность II-III ФК, n (%)	7 (20,0)	98 (64,1)	22,417	0,001
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (14,3)	43 (28,10)	2,861	0,091
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (54,3)	147 (96,1)	48,149	0,001
Наличие отягощённой наследственности по ССЗ, n (%)	17 (48,6)	45 (29,4)	4,194	0,041
Курение, n (%): • Курили ранее • Продолжают курить	7 (20,0) 7 (20,0)	39 (25,5) 61 (39,9)	0,465 4,871	0,496 0,028

Установлено, что частота возникновения рецидивов стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации у больных, оперированных в экстренном

порядке, статистически значимо не отличалась от таковой в группе плановых больных (таблица 15).

Однофакторный регрессионный и корреляционный анализ полученных данных также не позволил выявить связь между исходной формой заболевания и вероятностью возобновления стенокардии после реваскуляризации.

Таблица 15 – Частота возобновления клиники стенокардии в группах экстренных и плановых эндоваскулярных вмешательств

Клинические события	Экстренные больные, $n = 33$	Плановые больные, $n = 127$	Всего	χ^2	p
<u>1 год наблюдения</u>					
• ОКС/ИМ	5(15,2)	8(6,3)	13	2,750	0,098
• Стабильная стенокардия II-III ФК	5(15,2)	22(17,3)	27	0,088	0,767
Клинические события	Экстренные больные, $n = 23$	Плановые больные, $n = 85$	Всего	χ^2	p
<u>2-4 годы наблюдения</u>					
• ОКС/ИМ	2 (8,9)	4(4,7)	6	0,549	0,459
• Стабильная стенокардия II-III ФК	5(21,7)	36 (42,4)	41	3,266	0,071
<u>Всего за 4 года наблюдения</u>	17 (48,6)	70 (55,1)	87	0,137	0,712

Таким образом, было установлено, что у больных, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации в экстренном и в плановом порядке, несмотря на отличия по степени поражения коронарного русла, наличию сопутствующей патологии и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, имеется одинаковая вероятность возобновления стенокардии после вмешательства.

Глава 4. Состояние гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации

4.1. Характеристика гемостаза с помощью рутинных лабораторных тестов

С помощью стандартных коагулологических исследований была дана традиционная оценка состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Результаты проведённых тестов показали, что до эндоваскулярной реваскуляризации и через сутки после вмешательства у больных ИБС значения большинства показателей не выходят за пределы референсных интервалов (таблица 16). Исключение составило лишь содержание фибриногена в крови обследуемых больных, как до ($3,47 \pm 0,26$ против $4,82 \pm 1,29$; $p < 0,001$), так и после ЧКВ ($3,47 \pm 0,26$ против $4,47 \pm 0,26$; $p < 0,001$) и активность фактора Виллебранда ($100 \pm 5,5$ против 155 ± 15 ; $p < 0,001$ и $100 \pm 5,5$ против 157 ± 14 ; $p < 0,001$) в эти же сроки, что на наш взгляд связано с наличием воспаления и дисфункции эндотелия при ИБС, имеющих важное значение в патогенезе атеротромбоза [177].

Было обнаружено также, что активность антитромбина у больных ИБС до ЧКВ значительно выше, чем в группе сравнения ($90,4 \pm 3,5$ против $100,2 \pm 4,3$; $p = 0,013$). Есть основания полагать, что такое повышение активности антитромбина связано с назначением нагрузочных доз антиагрегантных препаратов в эти сроки. Полученные данные и предположения относительно их интерпретации вполне согласуются с результатами исследований других учёных, объясняющих этот факт назначением антиагрегантных препаратов, обладающих антикоагулянтными свойствами [2;54].

Таблица 16 – Показатели коагулограммы у здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярного вмешательства

Показатели коагулограммы	Референсные значения	Группа сравнения, $n = 35$	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
			До ЧКВ, $n = 63$		После ЧКВ, $n = 63$		
			Значения	Относительно группы сравнения	Значения	Относительно группы сравнения	
Протромбин по Квику, %	80 – 120	$110 \pm 4,5$	$98,79 \pm 19$	$p = 0,001$	$95,6 \pm 2,9$	$p < 0,001$	$p = 0,035$
АЧТВ, сек.	28,0 – 40,0	$33,5 \pm 1,3$	$36,46 \pm 1,15$	$p = 0,001$	$36,11 \pm 1,12$	$p = 0,008$	-
Фактор Виллебранда, %	54 – 153	$100 \pm 5,5$	155 ± 15	$p < 0,001$	157 ± 14	$p < 0,001$	-
Фибриноген, г/л	2,0 – 4,0	$3,47 \pm 0,26$	$4,82 \pm 1,29$	$p < 0,001$	$4,47 \pm 0,26$	$p < 0,001$	-
Антитромбин, %	80 – 120	$90,4 \pm 3,5$	$100,2 \pm 4,3$	$p = 0,013$	$98,5 \pm 5,6$	-	-
МНО	0,65 – 1,11	$0,966 \pm 0,029$	$1,01 \pm 0,02$	$p = 0,001$	$1,04 \pm 0,02$	$p < 0,001$	$p < 0,0001$
D-димеры, мкг/мл	0,000 – 0,500	$0,23 \pm 0,05$	$0,45 \pm 0,11$	$p = 0,01$	$0,46 \pm 0,12$	$p = 0,06$	-

Увеличение активности антитромбина на фоне приёма клопидогреля, описанное впервые Баркаганом З.С. с соавт. в 2005 году, до сих пор не имеет точного объяснения и по-прежнему представляет большой интерес для исследователей различных научных направлений [2].

Применение в периоперационном периоде антикоагулянтных препаратов в терапии больных ИБС вполне закономерно сопровождалось уменьшением уровня протромбина, увеличением АЧТВ и МНО, что вполне может быть связано также с назначением в эти сроки нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, обладающих подобными эффектами [2;39].

Таким образом, о наличии гиперкоагуляции, описываемой рядом авторов [54;197], у обследованных нами больных ИБС свидетельствовало лишь повышение активности фактора Виллебранда, поскольку гиперфибриногенемия, которая не является строго специфичной для верификации нарушений гемостаза, в этом качестве нами не рассматривалась.

Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза также было оценено с помощью стандартных лабораторных исследований. Так, в течение первого года наблюдения всем больным, подвергшимся ЧКВ и принимающим двойную антиагрегантную терапию, проводилось исследование индуцированной агрегации тромбоцитов с наиболее известными индукторами агрегации, используемыми в рутинной клинической практике для оценки действия антиагрегантных препаратов. Результаты данного метода обследования приведены в Таблице 17.

Было установлено, что в течение первого года наблюдения после ЧКВ было достигнуто статистически значимое снижение агрегационной способности тромбоцитов, которое существенно не менялось на всём протяжении приёма двойной антиагрегантной терапии (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца на фоне приёма двойной антиагрегантной терапии

Индукторы агрегации тромбоцитов	Группа сравнения, $n = 40$	До ЧКВ, $n = 76$	Через сутки после ЧКВ, $n = 74$	Через 6 мес. после ЧКВ, $n = 59$	Через 12 мес. после ЧКВ, $n = 51$
АДФ ($5 \cdot 10^{-6}$ М), Ом	$31,5 \pm 1,5$	$1,21 \pm 2,77^*$	$0,68 \pm 1,73^*$	$0,78 \pm 1,8^*$	$1,10 \pm 1,76^*$
АДФ ($10 \cdot 10^{-6}$ М), Ом	$5,1 \pm 4,47$	$1,72 \pm 3,04^*$	$1,17 \pm 3,38^*$	$1,58 \pm 2,47^*$	$2,12 \pm 3,23^*$
Арахидоновая кислота (0,5 мМ/л), Ом	$2,5 \pm 4,14$	$0,63 \pm 2,0^*$	$0,47 \pm 2,23^*$	$1,02 \pm 2,77^{**}$	$1,35 \pm 3,28$
Коллаген (2 кг/мл), Ом	$44,1 \pm 2,2$	$7,07 \pm 4,8^*$	$6,10 \pm 4,48^*$	$7,37 \pm 5,44^*$	$6,92 \pm 4,45^*$

Примечание: отличия от группы сравнения: * – $p < 0,0005$; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Также была проведена сравнительная оценка состояния гемостаза у больных без возобновления стенокардии и с возобновлением стенокардии в течение четырёхлетнего периода наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации (таблица 18).

Результаты данного анализа показали отсутствие статистически значимых отличий между исследуемыми группами по всем показателям, характеризующим как тромбоцитарно-сосудистое, так и плазменно-коагуляционное звено гемостаза. Корреляционной связи между изучаемыми показателями гемостаза и категориальной переменной «стенокардия» также не было выявлено. Проведённый регрессионный анализ не дал статистически значимых результатов.

Таблица 18 - Сравнительная оценка показателей гемостаза больных ишемической болезнью сердца до вмешательства в зависимости от возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации

Лабораторные показатели	Больные без возобновления стенокардии, $n = 61$	Больные с возобновлением стенокардии, $n = 87$	p
Количество тромбоцитов, $10^9/л$	$218,3 \pm 59,0$	$228,9 \pm 60,1$	0,42
АЧТВ, сек.	$46,6 \pm 40,8$	$59,7 \pm 55,5$	0,21
Фактор VIII, %	$110,8 \pm 69,8$	$101,6 \pm 74,7$	0,77
Фактор Виллебранда, %	$132,5 \pm 47,4$	$101,9 \pm 44,7$	0,09
Протромбиновый тест по Квику, %	$99,8 \pm 11,9$	$95,5 \pm 13,7$	0,12
Фибриноген, г/л	$9,9 \pm 41,2$	$5,1 \pm 6,4$	0,41
Антитромбин, %	$102,8 \pm 16,6$	$96,9 \pm 16,7$	0,14
D-димеры, мкг/мл	$0,6 \pm 0,7$	$0,8 \pm 1,3$	0,47
МНО	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	1,00
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ ($5 \cdot 10^{-6}$ М), Ом	$1,2 \pm 3,0$	$1,1 \pm 2,2$	0,77
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ ($10 \cdot 10^{-6}$ М), Ом	$1,8 \pm 3,3$	$1,6 \pm 2,6$	0,78
Индукцированная агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой (0,5 мМ/л), Ом	$0,8 \pm 2,0$	$0,6 \pm 2,3$	0,81
Индукцированная агрегация тромбоцитов с коллагеном (2 мкг/мл), Ом	$7,5 \pm 5,2$	$6,2 \pm 4,0$	0,20

Таким образом, с помощью стандартных приёмов математического анализа не удалось обнаружить связь между степенью инактивации тромбоцитов под воздействием антиагрегантных препаратов, активностью факторов свёртывания

крови и возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации. С одной стороны это может быть связано с тем, что угнетение одних путей активации тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза не препятствует их активации посредством иных механизмов, а с другой стороны с тем, что среди причин возобновления клиники ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации лежат процессы, связанные не только с нарушениями гемостаза.

4.2. Оценка интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза

4.2.1. Интенсивность образования тромбина у здоровых людей

До недавнего времени в широкой клинической практике для оценки состояния гемостаза преимущественно использовались лабораторные исследования, характеризующие количество и активность отдельных его компонентов. Появление интегрального метода — теста генерации тромбина (ТГТ) с различными его модификациями предоставило исследователям уникальную возможность оценки «суммарного вектора» действия прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов, дающего представление о состоянии гемостаза в целом [104].

Использование автоматизированного ТГТ, способного в условиях *in vitro* оценить интенсивность тромбиногенеза, позволило существенно расширить представление о кинетике гемостаза, как в норме, так и при различных патологических состояниях. Для характеристики интенсивности образования тромбина используются главным образом количественные показатели ТГТ [23]. Однако о диагностической ценности временных параметров данного теста единого мнения пока не нет, несмотря на то, что об их изменениях под влиянием

различных факторов свёртывания крови известно довольно хорошо [145]. Таким образом, вопрос о целесообразности анализа всех его параметров остаётся открытым.

Хорошо известно, что чрезмерная интенсивность тромбиногенеза ограничивается активацией сразу нескольких антикоагулянтных факторов: антитромбина (АТ), протеина С (РС), протеина S (PS), тромбомодулина (ТМ) и ингибитора пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI). Известно также, что тромбин в комплексе с ТМ — трансмембранным белком, представляющим собой рецептор тромбина на поверхности эндотелиоцитов, участвует в превращении неактивного РС в активированный протеин С (APC), обладающий антикоагулянтной, противовоспалительной и цитопротекторной активностью. Кроме того известно, что APC при участии протеина S в качестве кофактора вызывает инактивацию факторов Va и VIIIa, необходимых для тромбиногенеза.

В нашем исследовании было установлено, что у практически здоровых люди без клинических проявлений атеросклероза и других заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе гемостаза, результаты стандартных коагулологических тестов и ТГТ не выходят за рамки референсных интервалов. Следовательно, по всем существующим критериям это свидетельствует о наличии у них нормокоагуляция и является вполне ожидаемым (таблица 19). Однако с учётом выбранной возрастной категории нами предполагалось, что отсутствие клинических проявлений атеросклероза не означало отсутствия самого процесса у обследованных людей.

Таблица 19 – Показатели коагулограммы у здоровых людей (Me, ДИ 95%)

Показатели	Референсные значения	Группа испытуемых, <i>n</i> = 30
Протромбиновый тест по Квику, %	80 – 120	111 ± 14,8
АЧТВ, сек.	28,0 – 40,0	33,4 ± 3,0
Фибриноген, г/л	2,0 – 4,0	3,3 ± 0,5
МНО	0,65 – 1,11	0,95 ± 0,07

О состоянии плазменно-коагуляционного звена гемостаза судили также с помощью ТГТ, выполненного в бедной тромбоцитами плазме в двух параллельных постановках — без добавления rh-ТМ и с его добавлением, что позволило также получить представление об активности системы протеина С. Полученные результаты приведены в Таблице 20.

Таблица 20 – Показатели теста генерации тромбина у здоровых людей (Me, ДИ 95%)

Показатели	Без rh-ТМ	С rh-ТМ	Снижение после добавления rh-ТМ, %
LT, мин	2,57 ± 0,45 CV = 17,5%	2,50 ± 0,37 CV = 14,8%	1,45 ± 11,65 -
ETP, нМ·мин	1737 ± 303 CV = 17,4%	934 ± 421 CV = 45,1%	47,1 ± 18,2 CV = 38,6%
Peak, нМ	281 ± 73 CV = 26%	183 ± 81 CV = 44,3%	36,5 ± 16,0 CV = 43,8%
ttPeak, мин	5,99 ± 1,20 CV = 20%	5,14 ± 0,66 CV = 12,8%	12,6 ± 10,4 CV = 82,5%
VI, нМ/мин	94,0 ± 49,2 CV = 52,3%	75,9 ± 46,8 CV = 61,7%	19,5 ± 18,3 CV = 93,8%

Примечание: LT (Lag Time) – время инициации свертывания; Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина; ttPeak (time to peak) – время достижения пиковых концентраций тромбина; ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; CV – коэффициент вариации (значимые результаты выделены полужирным начертанием).

При анализе тромбограмм было отмечено, что при добавлении в реакционную смесь rh-ТМ в большинстве проб происходит уменьшение количественных показателей и снижение скорости образования тромбина, что согласуется с результатами других исследователей, рассматривающих данные значения в пределах, соответствующих нормокоагуляции [145]. Однако с учётом теоретических предпосылок и в соответствии с нашими предположениями о наличии диагностической ценности временных и скоростных показателей ТГТ, в данном исследовании были также рассчитаны проценты снижения LT, ttPeak и VI, а не только процент снижения ETP и Peak, традиционно используемые для оценки чувствительности плазмы крови к rh-ТМ [4].

Анализ количественных показателей ТГТ – ETP и Peak, характеризующих интенсивность не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, позволил выявить их уменьшение при добавлении rh-ТМ в 1,5 – 2 раза (таблица 20), что согласуется с результатами исследований других авторов, рассматривающих в качестве допустимого уменьшения ETP не менее чем на 23% и Peak не менее чем на 15%. По мнению этих авторов процент уменьшения этих показателей при добавлении rh-ТМ ниже указанных значений свидетельствует либо о наличии APC-резистентности, абсолютного или относительного дефицита протеинов С и/или S, либо наличии Лейденовской мутации [66].

Наличие коэффициентов вариации (CV) от 17,4% до 26% по всем показателям за исключением VI (52,3%) свидетельствовало об однородности анализируемой выборки в постановке ТГТ без добавления rh-ТМ. Напротив, в постановке с добавлением rh-ТМ, CV < 33% был выявлен лишь для временных показателей (LT и ttPeak), что свидетельствовало о типичности средней величины для данной статистической совокупности. Коэффициенты вариации для средних значений, близких к нулевым, не рассчитывались, а оценивались только стандартные отклонения (таблица 20).

Характер изменений временных параметров ТГТ под воздействием rh-TM оказался не вполне объяснимым. В частности были обнаружены три варианта изменений LT при добавлении rh-TM. В 11 случаях (36,7%) было отмечено уменьшение LT, а процент снижения имел положительные значения. У 12 обследованных (40,0%) изменений данного показателя при добавлении rh-TM не произошло и, соответственно, отсутствовала разница между двумя постановками. Увеличение LT было выявлено в 7 случаях (23,3%), что сочеталось с отрицательным значением процента снижения этого показателя.

При сравнении других показателей ТГТ групп, сформированных по принципу реакции LT на rh-TM, было установлено, что во второй и третьей – пиковые концентрации и скорость образования тромбина в обеих постановках были существенно выше значений в первой группе (таблица 21). При этом время достижения пиковых концентраций тромбина и процент снижения данного показателя при добавлении rh-TM, напротив, были значительно выше в первой группе. Следует отметить, что наиболее статистически значимыми эти отклонения оказались в группе, где % снижения LT при добавлении rh-TM был равен 0, т.е. изменений LT при добавлении rh-TM не происходило.

Было установлено также, что значения $ttPeak$, $Peak$ и V в постановке с rh-TM не соответствуют закону нормального распределения и по этой причине при анализе полученных данных применялась поправка Бонферони для исключения возможных ошибок, возникающих при сравнении выделенных из совокупности групп.

При проведении корреляционного анализа удалось установить, что значения процента снижения LT связаны напрямую с LT в постановке без rh-TM ($k = 0,586$; $p = 0,001$) и практически не коррелируют со значениями данного показателя в постановке с rh-TM. На основании этого мы пришли к выводу о том,

что чувствительность к rh-TM в большей мере обусловлена исходными значениями LT без rh-TM.

Таблица 21 – Показатели теста генерации тромбина у здоровых людей в зависимости от реакции LT на добавление rh-TM(Me, ДИ 95%)

Показатель	Процент снижения LT > 0, <i>n</i> = 11	Процент снижения LT = 0, <i>n</i> = 12	Процент снижения LT < 0, <i>n</i> = 7	Однофакторный анализ значение <i>p</i>
Peak+ rh-TM, нМ	135 ± 54	225 ± 75	187 ± 95	<i>p</i> между 1 и 2 = 0,024
VI, нМ/мин	58 ± 27	123 ± 42	101 ± 56	<i>p</i> между 1 и 2 = 0,003
Снижение ttPeak, %	22,1 ± 8,2	7,6 ± 8,3	6,8 ± 8,1	<i>p</i> между 1 и 2 = 0,001 <i>p</i> между 1 и 3 = 0,003
LT, мин	2,77 ± 0,29	2,57 ± 0,47	2,24 ± 0,45	<i>p</i> между 1 и 3 = 0,041
Показатель	Процент снижения LT > 0, <i>n</i> = 11	Процент снижения LT = 0, <i>n</i> = 12	Процент снижения LT < 0, <i>n</i> = 7	Краскала-Уоллиса критерий. Парные сравнения с поправкой по Бонферони по критерию Манна-Уитни
ttPeak, мин	6,9 ± 0,8	5,4 ± 0,9	5,6 ± 1,4	<i>p</i> между 1 и 2 = 0,003
Peak, нМ	226 ± 59	324 ± 74	294 ± 74	<i>p</i> между 1 и 2 = 0,003
VI+rh-TM, нМ/мин	46 ± 18	99 ± 40	84 ± 65	<i>p</i> между 1 и 2 < 0,003

Примечание: LT (Lag Time) – время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина; Peak + rh-TM – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ttPeak (time to peak) – время достижения пиковых концентраций тромбина; Снижение ttPeak – процент снижения времени достижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; VI + rh-TM – скорость образования тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; *p* – значимость отличий для групп наблюдений.

О влиянии факторов свёртывания крови на продолжительность LT свидетельствуют результаты немногочисленных исследований, опубликованных в доступной нам литературе. В частности было установлено, что в постановке ТГТ

в бедной тромбоцитами плазме (PPP) с использованием TF в концентрации 5 pM, как и в данном исследовании, значения периода инициации образования тромбина меньше, чем при концентрации TF 1 pM более чем в два раза ($p < 0,0001$). Также было отмечено, что добавление rh-TM в концентрации 5 pM приводит к удлинению LT ($p < 0,0001$). При этом отмечено, что использование в постановке rh-TM при любых концентрациях используемого TF сопровождается значительным уменьшением количественных показателей ТГТ (Peak и ETP; $p < 0,0001$), а при использовании TF в концентрации 1 pM — только лишь укорочением ttPeak [145].

Установлено также, что степень влияния TF на продолжительность LT обусловлена концентрацией других прокоагулянтов и антикоагулянтов. Так, например, было установлено, что изменения продолжительности LT в PPP с 5 pM TF менее значимы, чем в постановке с использованием TF в концентрации 1 pM. Кроме того удалось установить, что увеличение LT происходит параллельно с уменьшением концентрации факторов свертывания крови. Однако наиболее значимой эта зависимость оказалась при использовании TF в концентрации 1 pM. На данный момент известно и о наличии чувствительности LT к изменениям концентрации FX, которая проявляется при постановке ТГТ, как в PPP, так и в PRP (Platelet-Rich Plasma): при уменьшении концентрации FX со 100% до 5% отмечается увеличение продолжительности LT в 9 раз. Известно также и о том, что в постановке с использованием TF в концентрации 5 pM происходит укорочение LT параллельно увеличению концентраций FVII и FXII. Значительное сокращение LT наблюдается также при увеличении концентрации FV в постановке PPP, однако, только при малой концентрации TF (1 pM). Установлено также, что дефицит протеина S сопровождается уменьшением продолжительности LT на 125% при использовании TF в концентрации 1 pM и менее чем на 80% при концентрации TF 5 pM [120].

Не вызывает сомнения на данный момент и тот факт, что протромбин и фибриноген способны увеличивать продолжительность ЛТ при любых концентрациях ТФ и независимо от наличия в реакционной смеси rh-ТМ. При этом факторы свёртывания крови XI, IX и VIII существенно не влияют на него, а дефицит ФXI, АХ и протеина С, как выяснилось, совсем не сказывается на значениях этого показателя [145].

Результаты, полученные другими исследователями, свидетельствуют о зависимости продолжительности ЛТ главным образом от количества ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), фибриногена, ФVII, ФIX, а также протеина S (PS). Было установлено, что интенсивность тромбиногенеза, характеризуемая количественными параметрами ТГТ (ETP и Peak), при использовании ТФ в концентрации 1pM, связана преимущественно с ФХа, свободного TFPI и АТ, независимо от присутствия rh-ТМ, а в присутствии rh-ТМ — ещё и от активности протеина С. Стало известно также, что и при использовании ТФ в концентрации 13,6 pM, интенсивность тромбиногенеза в отсутствии APC зависит от количества фибриногена, протромбина, АТ, свободного TFPI и ФV, а в присутствии APC — свободного TFPI, PS и ФX [72].

Одним из наиболее важных факторов, определяющих продолжительность ЛТ, исследователями считается TFPI, активность которого зависит от гормонального фона (эстрогенов), особенностей липидного обмена и интенсивности атерогенеза [223]. Известно, что одна из двух известных на данный момент изоформ TFPI – TFPI α , точнее 2 его ингибиторных домена типа Kunitz (K2 и K3), влияют на активность протромбиназы и, соответственно, на начальную фазу тромбиногенеза, препятствуя взаимодействию Va и Ха факторов, необходимых для его активации. Известно также и о существовании механизмов, препятствующих реализации данного эффекта и способствующих проявлению прокоагулянтных эффектов отрицательно заряженных макромолекул, таких как гепарин [224].

Таким образом, проведённый в рамках настоящего исследования детальный анализ результатов ТГТ в бедной тромбоцитами плазме у практически здоровых людей позволил впервые выявить вариабельность изменений всех без исключения показателей тромбограмм, отражающих чувствительность к rh-ТМ, что позволило оценить не только интенсивность тромбиногенеза, но и вклад активности системы протеина С в его ограничение. Наибольший интерес вызвала связь между вариантами изменений продолжительности LT при добавлении rh-ТМ и параметрами ТГТ, характеризующими интенсивность образования не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза. Выявленные в данном исследовании варианты изменений временных показателей на добавление в реакционную смесь rh-ТМ пока являются в большей степени лабораторным феноменом. Однако продолжение изучения изменчивости параметров ТГТ, на наш взгляд, может дополнить представление о состоянии гемостаза как у пациентов с высоким риском тромботических или геморрагических осложнений и получающих антитромботическую терапию, так и у пациентов без факторов риска развития подобных осложнений перед планируемыми оперативными вмешательствами.

4.2.2. Особенности тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца

В Таблице 22 представлены результаты ТГТ, выполненной в бедной тромбоцитами плазме практически здоровых людей и больных ИБС до эндоваскулярного вмешательства. Было установлено, что между результатами ТГТ обследованных категорий пациентов по большинству показателей статистически значимых отличий нет. Следовательно, интенсивность не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ИБС существенно не отличается от обследованных людей без клинических проявлений ИБС. При этом

вариабельность показателей тромбограмм после добавления rh-ТМ, обнаруженная ранее у практически здоровых людей, также была выявлена и у больных ИБС. Однако варианты реакции показателей ТГТ на добавление rh-ТМ у них не были связаны с изменениями других показателей ТГТ так, как у здоровых людей. Кроме того, они менялись в динамике в течение первого года наблюдения после эндоваскулярного вмешательства.

Таблица 22 – Показатели теста генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме у здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца (Ме, ДИ 95%)

Показатели	Группа сравнения, <i>n</i> = 35	Больные ИБС, <i>n</i> = 63	Значения <i>p</i>
LT, мин	2,64 ± 0,22	3,09 ± 0,15	<i>p</i> = 0,001
ETP, нМ·мин	1740 ± 109	1745 ± 108	-
Peak, нМ	279 ± 27	249 ± 20	-
ttPeak, мин	6,11 ± 0,52	6,97 ± 0,39	<i>p</i> = 0,009
VI, нМ/мин	92,41 ± 18,31	72,92 ± 8,61	-
LT+ rh-ТМ, мин	2,53 ± 0,15	2,66 ± 0,92	-
ETP+ rh-ТМ, нМ·мин	922 ± 154	976 ± 100	-
Peak+ rh-ТМ, нМ	180 ± 30	167 ± 18	-
ttPeak+ rh-ТМ, мин	5,19 ± 0,26	5,62 ± 0,17	<i>p</i> = 0,005
VI+ rh-ТМ, нМ/мин	74,34 ± 17,23	59,42 ± 7,41	-
Снижение LT, %	2,23 ± 4,62	12,93 ± 2,45	<i>p</i> < 0,001
Снижение ETP, %	47,82 ± 6,74	44,33 ± 5,02	-
Снижение Peak, %	37,21 ± 6,03	33,43 ± 5,22	-
Снижение ttPeak, %	13,11 ± 4,03	17,7 ± 2,72	-
Снижение VI, %	20,23 ± 6,81	14,12 ± 7,93	-

Примечания: LT (Lag Time) – время инициации свертывания; Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина; ttPeak (time to Peak) – время достижения пиковых концентраций

тромбина; ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; LT + rh-TM – время инициации свертывания при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ETP + rh-TM – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak + rh-TM – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ttPeak + rh-TM – время достижения пиковых концентраций тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; VI + rh-TM – скорость образования тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение LT – процент снижения времени инициации свертывания после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение Peak – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ttPeak – процент снижения времени достижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ETP – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение VI – процент снижения скорости образования тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

На основе анализа возможных причин неоднородности результатов ТГТ у больных ИБС было выдвинуто предположение о влиянии на вариабельность показателей данного теста нарушений углеводного обмена, обусловленных наличием сахарного диабета 2 типа — независимого фактора риска развития интракоронарных осложнений после эндоваскулярных вмешательств у больных ИБС, механизмы развития которых до конца не изучены [12;18;146].

Интенсивность тромбиногенеза у больных ИБС и СД2 типа после эндоваскулярного вмешательства была оценена с помощью ТГТ в бедной тромбоцитами плазме. Для анализа были выбраны результаты данного теста больных с уровнем гликемией < 7 ммоль/л натощак для того, чтобы исключить влияние высокой гипергликемии на результаты исследования (таблица 23).

При сравнении результатов ТГТ у больных ИБС без сахарного диабета 2 типа и больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа статистически значимых отличий обнаружено не было (таблица 23). Мы предположили, что вариабельность времени инициации образования тромбина (Lag Time, LT) при добавлении rh-TM, связь которой с интенсивностью тромбиногенеза была

выявлена у здоровых людей, может помочь выявить причины неоднородности показателей ТГТ у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа.

Таблица 23 - Показатели теста генерации тромбина у больных ишемической болезнью сердца без сахарного диабета 2 типа и при его наличии (Ме, ДИ 95%)

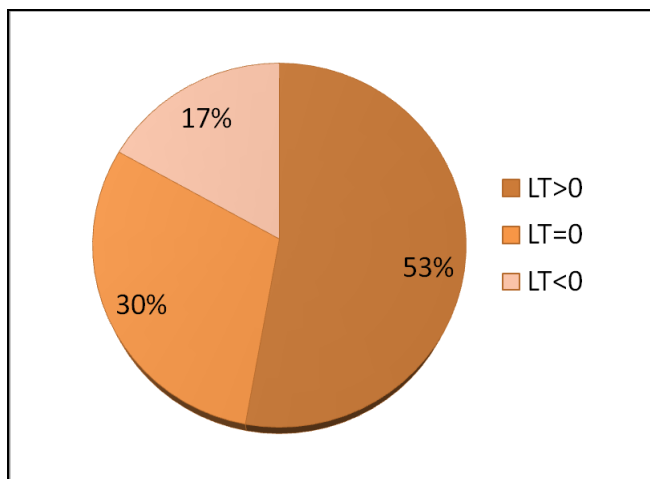
Показатели ТГТ	Больные ИБС без СД 2, <i>n</i> = 195	Больные ИБС с СД2, <i>n</i> = 48	<i>p</i>
LT, мин	2,71 ± 0,42	2,72 ± 0,43	0,51
ETP, нМ·мин	1707,01 ± 213,72	1680,04 ± 152,43	0,38
Peak, нМ	268,42 ± 44,13	247,71 ± 32,64	0,41
ttPeak, мин	6,32 ± 0,71	6,12 ± 0,63	0,21
VI, нМ/мин	74,13 ± 24,31	73,81 ± 19,92	0,90
LT+ rh-ТМ, мин	2,72 ± 0,43	2,51 ± 0,34	0,12
ETP+ rh-ТМ, нМ·мин	1035,52 ± 294,42	1065,53 ± 253,31	0,59
Peak+ rh-ТМ, нМ	182,63 ± 55,42	190,03 ± 42,21	0,61
ttPeak+ rh-ТМ, мин	5,51 ± 0,54	5,24 ± 0,42	0,07
VI+ rh-ТМ, нМ/мин	67,22 ± 22,04	67,14 ± 16,81	0,77
Снижение LT, %	5,41 ± 5,94	6,92 ± 5,53	0,44
Снижение ETP, %	39,63 ± 13,83	33,24 ± 13,41	0,20
Снижение Peak, %	28,5 ± 12,0	23,8 ± 10,6	0,08
Снижение ttPeak, %	12,61 ± 7,33	12,32 ± 6,34	0,97
Снижение VI, %	12,24 ± 12,81	9,73 ± 13,12	0,37

Примечания: LT (Lag Time) – время инициации свертывания; Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина; ttPeak (time to Peak) – время достижения пиковых концентраций тромбина; ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; LT + rh-ТМ – время инициации свертывания при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ETP + rh-ТМ – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak + rh-ТМ – пиковая концентрация тромбина при добавлении

рекомбинантного человеческого тромбомодулина; $ttPeak + rh-TM$ – время достижения пиковых концентраций тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; $VI + rh-TM$ – скорость образования тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение LT – процент снижения времени инициации свертывания после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение $Peak$ – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение $ttPeak$ – процент снижения времени достижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ETP – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение VI – процент снижения скорости образования тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Удалось установить, что также как и у практически здоровых людей, у больных ИБС без СД 2 типа и при его наличии было выявлено три варианта изменений LT (снижение LT , %) при добавлении $rh-TM$: увеличение, уменьшение и отсутствие реакции. Частота встречаемости различных вариантов реакции LT на $rh-TM$ между группами не отличалась (рисунок 13 а, б).

а) Больные ИБС без СД 2 типа



б) Больные ИБС с СД 2 типа

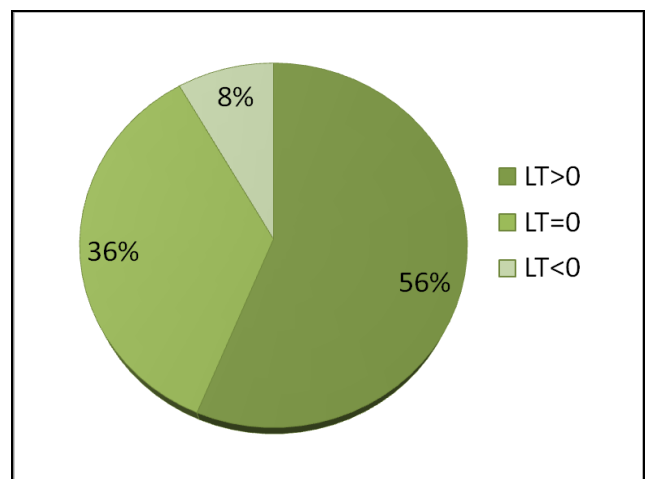


Рисунок 13 – Варианты изменений времени инициации образования тромбина (LT) при добавлении $rh-TM$

Наибольший интерес представляют отличия между анализируемыми группами больных по степени снижения ЕТР и Peak под воздействием rh-ТМ, отражающие различную чувствительность к тромбомодулину и, следовательно, степень активности системы протеина С.

Установлено, что при увеличении LT в ответ на добавление rh-ТМ у больных СД 2 типа статистически значимо сокращается ttPeak, происходит уменьшение процента снижения Peak и ЕТР после добавления rh-ТМ, что соответствует более высокому значению ЕТР в постановке с rh-ТМ (таблица 24). Выявленные изменения свидетельствуют о том, что у больных СД 2 типа, в случае положительной реакции LT на введение в реакционную смесь rh-ТМ, имеется более высокая активность плазменно-коагуляционного звена гемостаза и низкая активность системы протеина С, повышающих протромбогенный потенциал крови.

Таблица 24 – Показатели теста генерации тромбина у больных ишемической болезнью сердца без сахарного диабета 2 типа и при его наличии в случае увеличения времени инициации образования тромбина после добавления тромбомодулина (Me, ДИ 95%)

Показатели	Больные ИБС без СД 2 типа, <i>n</i> = 103	Больные ИБС и СД2, <i>n</i> = 27	<i>p</i>
ttPeak, мин	7,00 ± 0,79	6,11 ± 1,14	0,023
ЕТР+ rh-ТМ, нМ·мин	889,00 ± 317,5	1064,00 ± 181,02	0,049
Снижение ЕТР, %	47,44 ± 8,15	34,51 ± 20,35	0,007
Снижение Peak, %	33,49 ± 4,81	23,84 ± 20,27	0,012

Примечание: ttPeak (time to peak) - время достижения пиковых концентраций тромбина; ЕТР + rh-ТМ – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ЕТР – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение Peak – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Было установлено, что преимущественно у больных СД 2 типа при увеличении LT при добавлении gh-ТМ выявляется снижение ЕТР менее чем на 23% и Peak менее чем на 15% при постановке ТГТ с gh-ТМ, которое может быть связано с наличием у данных больных абсолютного или относительного дефицита протеинов С и/или S, APC-резистентности и мутации фактора свёртывания крови V (Лейденской мутации) [66].

О роли активности системы протеина С в развитии макрососудистых осложнений при сахарном диабете известно хорошо [119]. Однако о значении этой системы в развитии осложнений у таких больных после эндоваскулярных вмешательств практически не изучено. Тогда как, в рамках данного исследования впервые была предпринята попытка изучения динамической активности системы протеина С с помощью ТГТ у больных ИБС и СД 2 типа после ангиопластики со стентированием коронарных артерий, позволяющей оценить не только активность данной системы, но и её влияние на интенсивность тромбиногенеза.

Таким образом, установлено, что интенсивность не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ИБС, оцененного с помощью ТГТ в бедной тромбоцитами плазме, существенно не отличается от такового у практически здоровых людей без клинических проявлений ИБС. Полученные данные позволяют сделать вывод о связи вариабельности показателей ТГТ у больных ИБС с наличием у больных СД 2 типа. Выявленные особенности тромбиногенеза у больных, страдающих ИБС и СД 2 типа, свидетельствуют о влиянии нарушений углеводного обмена на снижение активности системы протеина С у данных больных, что, возможно, и объясняет более высокий риск развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств при сочетании этих заболеваний.

4.2.3. Интенсивность образования тромбина и активность системы протеина С у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации

Среди причин возобновления клиники ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации чаще всего рассматривают развитие рестеноза и тромбоза внутри стента, а также прогрессирование атеросклероза в неоперированных артериях. Не вызывает сомнения и тот факт, что рецидивы стенокардии в ряде случаев связаны с развитием или прогрессированием эндотелиальной дисфункции, причинами которой по современным представлениям являются нарушения в системе гемостаза в результате усиления тромбиногенеза и изменения активности антикоагулянтных систем, таких как система протеина С.

В данном исследовании была использована модифицированная постановка ТГТ, позволяющая не только судить об интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, но и оценить чувствительность плазмы крови к ТМ, которая характеризуется степенью снижения показателей ТГТ в постановке без и с добавлением rh-ТМ [5].

Анализ параметров тромбограмм ТГТ выполненного в периоперационном периоде позволил установить, что период инициации свёртывания крови (LT) у больных ИБС, как до ЧКВ, так и после вмешательства, значимо удлинялся по сравнению со значениями в группе сравнения лишь в постановке без rh-ТМ. Тогда как по результатам постановки ТГТ с добавлением rh-ТМ данный показатель превосходил значения в группе сравнения, но только лишь после ЧКВ (таблица 25). Было установлено также, что в послеоперационном периоде у больных ИБС происходит статистически значимое уменьшение процента изменения продолжительности времени инициации образования тромбина после добавления ТМ ($12,9 \pm 2,5$ против $5,1 \pm 2,7$; $p < 0,001$). При этом клиническую значимость выявленных изменений сложно определить, поскольку так же, как и у здоровых

людей, у больных ИБС были выявлены различные варианты изменения LT при добавлении rh-ТМ. Однако у обследованных больных с помощью стандартных методов математического анализа не удалось установить наличие связи между вариабельностью данного показателя и другими показателями ТГТ, используемыми традиционно для оценки интенсивности тромбиногенеза.

Таблица 25 – Время инициации свёртывания крови у больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярной реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения, $n = 35$	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, $n = 63$		После ЧКВ, $n = 63$		
		Значения	Относительно группы сравнения	Значения	Относительно группы сравнения	
LT, мин	$2,64 \pm 0,22$	$3,09 \pm 0,15$	$p = 0,001$	$2,94 \pm 0,15$	$p = 0,013$	-
LT с rh-ТМ, мин	$2,53 \pm 0,15$	$2,66 \pm 0,09$	-	$2,76 \pm 0,12$	$p = 0,019$	-
Снижение LT, %	$2,23 \pm 4,57$	$12,9 \pm 2,45$	$p < 0,001$	$5,1 \pm 2,65$	-	$p < 0,001$

Примечания: LT (Lag Time) – время инициации свертывания; LT + rh-ТМ – время инициации свертывания при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение LT – процент снижения времени инициации свертывания после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

В качестве наиболее вероятных причин удлинения LT у больных ИБС после реваскуляризации мы рассматривали применение прямых антикоагулянтов в периоперационном периоде [211]. Мы также не исключали влияние нагрузочных доз антиагрегантных препаратов, обладающих антикоагулянтными эффектами на продолжительность LT перед вмешательством [2;54], поскольку у стандартных доз данных препаратов подобного эффекта нами выявлено не было [10]. Хорошо известно, что одним из факторов, влияющих на продолжительность периода LT, является ингибитор пути тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI), уровень которого повышается при атеросклерозе [153]. Однако в данном исследовании определение активности данного фактора не проводилось.

Установлено также, что значительное увеличение основного количественного показателя данного теста ЕТР происходит после вмешательства, как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с больными ИБС до вмешательства, но только в постановке с rh-ТМ (таблица 26). Кроме того в послеоперационном периоде было выявлено уменьшение процента снижения ЕТР при добавлении rh-ТМ ($44,3 \pm 4,95$ против $36,4 \pm 4,8$; $p = 0,002$), что свидетельствовало об угнетении активности системы протеина С, и вполне могло бы объяснить повышенный риск тромботических осложнений непосредственно после эндоваскулярной реваскуляризации (таблица 26).

Таблица 26 – Эндогенный тромбиновый потенциал у больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярной реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения, $n = 35$	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, $n = 63$		После ЧКВ, $n = 63$		
		Значения	Относительно группы сравнения	Значения	Относительно группы сравнения	
ЕТР, нМ·мин	1740 ± 109	1745 ± 108	-	1838 ± 100	-	-
ЕТР с rh-ТМ, нМ·мин	922 ± 154	976 ± 100	-	1181 ± 117	$p = 0,008$	$p = 0,02$
Снижение ЕТР, %	$47,8 \pm 6,7$	$44,3 \pm 5,0$	-	$36,4 \pm 4,8$	$p = 0,005$	$p = 0,002$

Примечания: ЕТР (Endogenous Thrombin Potential) - эндогенный тромбиновый потенциал; ЕТР + rh-ТМ – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ЕТР – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Было установлено, что ни до вмешательства, ни после него, значения Peak в обеих постановках ТГТ практически не отличались от группы сравнения. Однако у больных ИБС после реваскуляризации среднее значение Peak было существенно выше по сравнению с исходными значениями, но лишь в постановке с добавлением rh-ТМ. Наряду с этим, после вмешательства было обнаружено статистически значимое уменьшение процента снижения Peak, как по сравнению

с контрольными значениями и больными ИБС до ЧКВ ($33,4 \pm 5,2$ против $27,6 \pm 4,8$; $p < 0,03$), что свидетельствовало об угнетении в эти сроки активности системы протеина С, обладающей антикоагулянтной активностью (таблица 27).

Таблица 27 – Пиковые концентрации тромбина у больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярной реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения, <i>n</i> = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, <i>n</i> = 63		После ЧКВ, <i>n</i> = 63		
		Значения	Относительно группы сравнения	Значения	Относительно группы сравнения	
Peak, нМ	$279 \pm 26,5$	$249 \pm 19,5$	-	$270 \pm 18,0$	-	-
Peak с rh-ТМ, нМ	$180 \pm 30,0$	$167 \pm 17,5$	-	$201 \pm 21,0$	-	$p = 0,004$
Снижение Peak, %	$37,2 \pm 6,0$	$33,4 \pm 5,2$	-	$27,6 \pm 4,8$	$p = 0,011$	$p < 0,032$

Примечание: Peak (Peak thrombin) - пиковая концентрация тромбина; Peak + rh-ТМ – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение Peak – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Известно, что активация протеина С, циркулирующего в крови в неактивной форме, происходит на поверхности эндотелиоцитов под воздействием тромбина и обязательном наличии ТМ, протеина S и С4-связывающего протеина [53]. В качестве причин снижения активности данной системы у больных ИБС после эндоваскулярного вмешательства рассматриваются развитие воспаления, сопровождающееся, как известно, гиперпродукцией ФНО и ИЛ-1, а также увеличение экспонирования тканевого фактора на поверхности эндотелиальных клеток [63]. В результате этого происходит значительное снижение образование ТМ и усиление его перехода в малоактивное состояние, препятствующее образованию прочных связей с мембраной эндотелиоцитов, необходимых для активации протеина С.

Кроме того, известно, что повышение активности системы комплемента, происходящее при развитии воспаления, способствует относительному увеличению количества связанного и уменьшению активного несвязанного протеина S, что на фоне снижения активности системы протеина C ускоряет развитие гиперкоагуляции. Установлено также, что снижение активности системы протеина C приводит к снижению фибринолитической активности плазмы, поскольку инактивированный протеин C теряет способность активировать тканевой активатор плазминогена и препятствовать образованию ингибитора активатора плазминогена-1 эндотелиальными клетками.

В ходе настоящего исследования у подавляющего большинства больных не было выявлено уменьшения ETP менее чем на 23% и Peak менее чем на 15% в постановке ТГТ с rh-TM, которое принято связывать с недостаточной чувствительностью системы гемостаза к добавляемому rh-TM вследствие APC-резистентности (рисунок 14)[72].

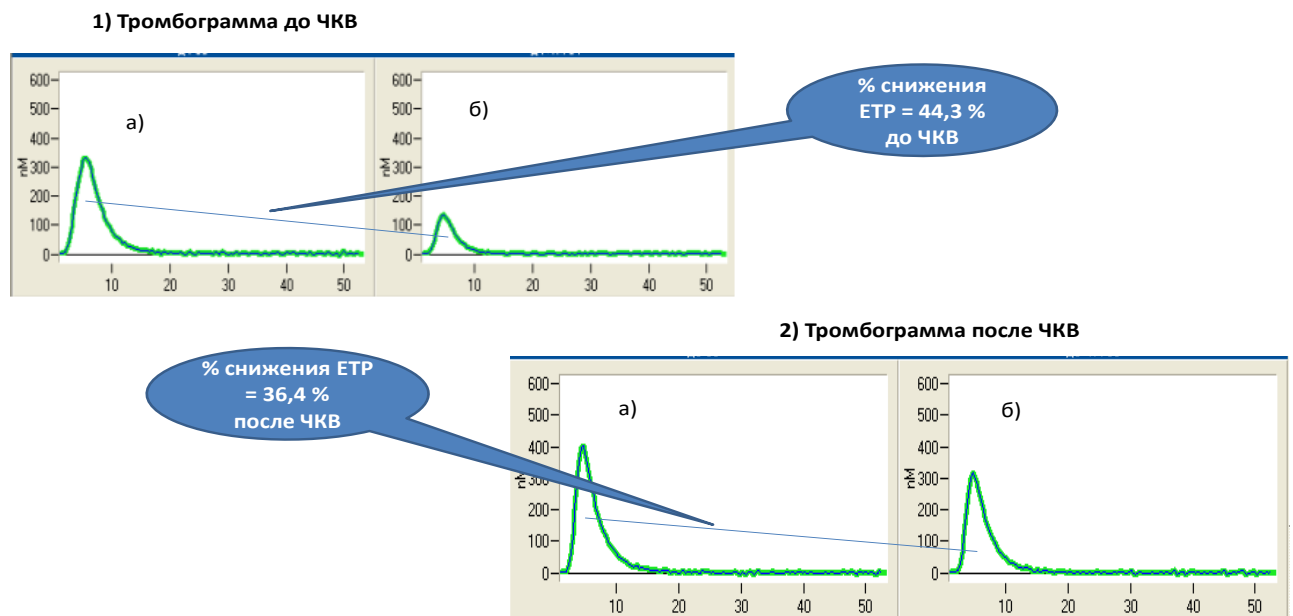


Рисунок 14 – Изменение интенсивности тромбиногенеза и активности системы протеина С после эндоваскулярной реваскуляризации

Примечание: а) постановка ТГТ без добавления rh-TM; б) постановка с добавлением rh-TM.

Однако снижение чувствительности к rh-TM рассматривалось нами в качестве прогностически неблагоприятного фактора, и было использовано при математическом моделировании влияния нарушений гемостаза на течение ИБС после эндоваскулярного вмешательства.

Было установлено, что ttPeak у больных ИБС до вмешательства существенно превышает значения в группе сравнения и у этих же больных после реваскуляризации (таблица 28). Обращает внимание статистически значимое уменьшение процента снижения ttPeak после эндоваскулярного вмешательства ($17,7 \pm 2,7$ против $12 \pm 2,9$; $p < 0,001$). Но, несмотря на то, что изменение временных параметров, по мнению большинства авторов, не обладают большой диагностической значимостью, есть основания предполагать, что уменьшение чувствительности данного показателя к rh-TM также может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического фактора.

Таблица 28 – Время достижения пиковых концентраций тромбина у больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярной реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения, <i>n</i> = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, <i>n</i> = 63		После ЧКВ, <i>n</i> = 63		
		Значения	Относительно группы сравнения	Значения,	Относительно группы сравнения	
ttPeak, мин	$6,11 \pm 0,5$	$6,97 \pm 0,39$	$p = 0,009$	$6,5 \pm 0,36$	-	$p = 0,021$
ttPeak с rh-TM, мин	$5,19 \pm 0,26$	$5,62 \pm 0,17$	$p = 0,005$	$5,61 \pm 0,19$	$p = 0,008$	-
Снижение ttPeak, %	$13,1 \pm 4,0$	$17,7 \pm 2,7$	-	$12 \pm 2,9$	-	$p < 0,001$

Примечание: ttPeak (time to peak) – время достижения пиковых концентраций тромбина; ttPeak + rh-TM – время достижения пиковых концентраций тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ttPeak – процент снижения времени достижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Скорость образования тромбина, напротив, перед вмешательством была значительно ниже относительно группы сравнения и значений у этих же больных после реваскуляризации, но лишь в постановке с rh-ТМ (таблица 29).

Таблица 29 - Скорость образования тромбина у больных ишемической болезнью сердца до и после эндоваскулярной реваскуляризации

Показатели	Группа сравнения, <i>n</i> = 35	Больные ИБС				Сравнение больных до и после ЧКВ
		До ЧКВ, <i>n</i> = 63		После ЧКВ, <i>n</i> = 63		
		Значения	Относительно группы сравнения	Значения	Относительно группы сравнения	
VI, нМ/мин	92,4 ± 18,0	72,9 ± 8,6	-	83 ± 8,9	-	-
VI с rh-ТМ, нМ/мин	74,3 ± 17,2	59,4 ± 7,4	-	73 ± 8,6	-	<i>p</i> = 0,005
Снижение VI, %	20,2 ± 6,8	14 ± 7,9	-	11,5 ± 5,9	-	-

Примечание: VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; VI + rh-ТМ – скорость образования тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение VI – процент снижения скорости образования тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Результаты проведенного корреляционного анализа между параметрами ТГТ и рутинных коагулологических тестов свидетельствовали лишь о наличии слабой отрицательной корреляционной связи между уровнем антитромбина и ЕТР до эндоваскулярного вмешательства ($r = - 0,3$; $p = 0,048$).

Полученные данные позволяют предположить, что выявленное у больных ИБС в ранние сроки после реваскуляризации, снижение активности системы протеина С, обладающей прямыми антикоагулянтными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами, может рассматриваться в качестве одной из причин повышения риска развития тромботических осложнений в эти сроки [63;170].

При сравнении показателей ТГТ, выполненного перед ЧКВ, между группами больных без возобновления и с возобновлением стенокардии в течение после первого года после реваскуляризации было выявлено лишь статистически значимое отличие ЕТР, как в постановке без rh-TM ($1636,8 \pm 434,9$ против $1876,9 \pm 303,6$; $p = 0,03$), так и в его присутствии ($915,1 \pm 397,6$ против $1132,8 \pm 350,3$; $p = 0,03$).

Результаты ТГТ, проведённого через сутки после вмешательства, свидетельствовали о более высокой интенсивности тромбиногенеза и низкой чувствительности к rh-TM, отражающей активность системы протеина С, в группе больных, у которых отмечалось возобновление клиники стенокардии в течение первого года после вмешательства. В частности, значения ЕТР у больных с возобновлением стенокардии в эти сроки были существенно больше, чем у больных без рецидивов заболевания как в постановке без rh-TM ($1748,1 \pm 431,6$ против $1991,5 \pm 407,5$; $p = 0,03$), так и в его присутствии ($1100,9 \pm 457,7$ против $1443,4 \pm 498,9$; $p = 0,01$). Пиковые концентрации тромбина (Peak: $192,9 \pm 87,9$ против $249,4 \pm 87,9$; $p = 0,03$) и скорость его образования (VI: $69,9 \pm 45,2$ против $95,0 \pm 44,1$; $p = 0,05$) у больных с рецидивами заболевания также были выше, чем у больных без рецидивов заболевания, но только в постановке с rh-TM. И лишь процент снижения Peak при добавлении rh-TM в эти сроки был значительно выше у больных без рецидивов стенокардии после реваскуляризации ($29,8 \pm 20,3$ против $17,4 \pm 11,2$; $p = 0,02$).

В соответствии с современными представлениями о диагностической ценности показателей данного теста, нами был проведён анализ изменений показателей ТГТ, характеризующих состояние активности системы протеина С [133], в течение первого года наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации. С этой целью была проанализирована динамика изменения процента снижения ЕТР и Peak после добавления rh-TM.

Среди показателей, характеризующих интенсивность не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза и активности системы протеина С, в течение первого года после эндоваскулярного вмешательства наибольший интерес, на наш взгляд, представляет изменение именно процента снижения ЕТР и Peak не только сразу после ЧКВ, но и через 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Учитывая многофункциональность системы протеина С мы предположили, что подобное уменьшение чувствительности к rh-TM, отражающее снижение активности данной системы, может объяснить высокий риск развития эндоваскулярных осложнений после ЧКВ (рисунок 15).

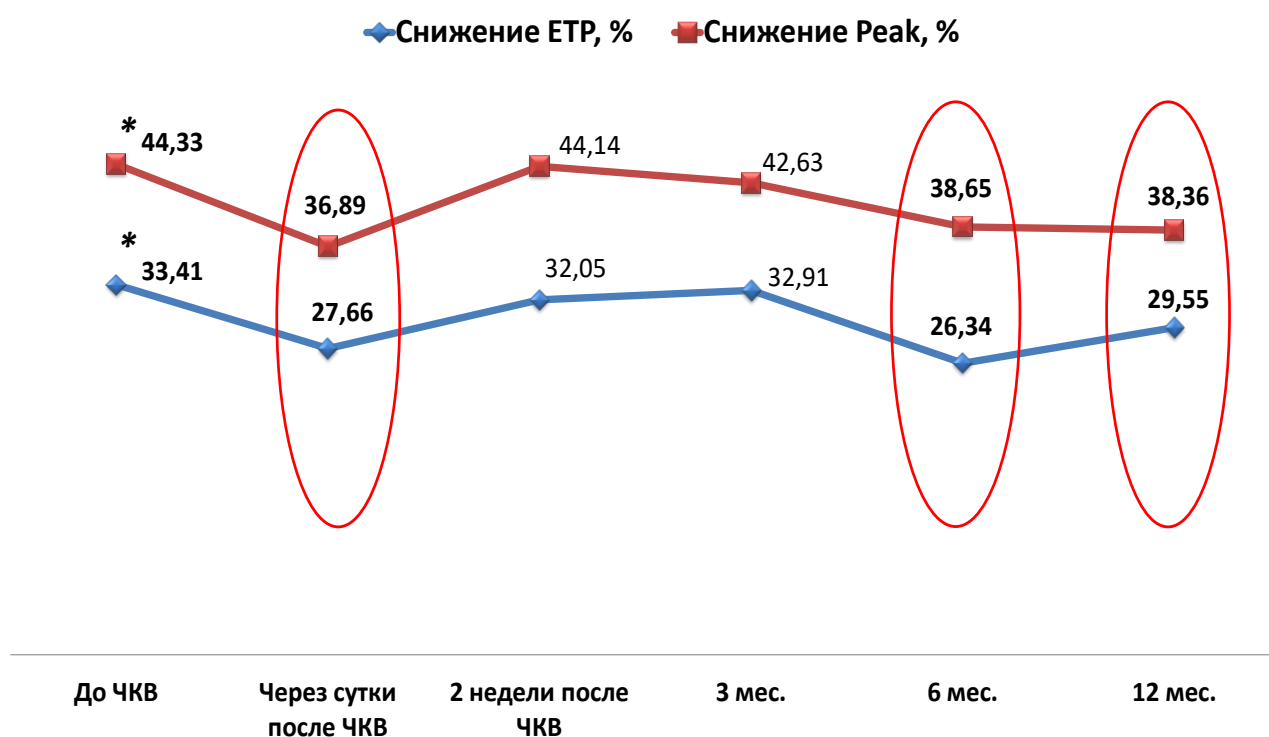


Рисунок 15 – Изменение активности системы протеина С у больных ишемической болезнью сердца в течение первого года наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации

Примечание: Снижение ЕТР – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления rh-TM; Снижение Peak – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; * – $p < 0,05$ по сравнению с результатами через сутки, 6 и 12 месяцев после ЧКВ.

В течение первого года наблюдения был также проведён сравнительный анализ интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных, оперированных в экстренном и в плановом порядке, поскольку больных, подвергшихся эндоваскулярным вмешательствам в экстренном порядке, принято относить к группе высокого риска развития осложнений после ЧКВ.

При анализе параметров тромбограмм больных, оперированных в экстренном порядке, перед вмешательством было установлено, что продолжительность временных показателей ТГТ (LT и ttPeak) превышала значения в группе сравнения и у плановых больных в эти сроки. Наряду с этим, значения показателей, характеризующих интенсивность (ETP и Peak) и скорость тромбиногенеза (VI) в обеих постановках (таблица 30), у экстренных больных были существенно меньше, чем в этих группах, что свидетельствовало о наличии у них гипокоагуляции в результате воздействия нагрузочных доз антиагрегантов и начатой на догоспитальном этапе антикоагулянтной терапии. Перед ЧКВ также было выявлено увеличение процента снижения ряда показателей (LT, ttPeak, ETP и Peak) при добавлении rh-TM у больных, оперированных в экстренном порядке, что свидетельствовало о более высокой степени активации у них системы протеина С (таблица 30) в эти сроки.

У больных, госпитализированных в плановом порядке, напротив, большинство показателей ТГТ перед вмешательством оказались близкими к группе сравнения, что могло быть связано с приёмом в эти сроки лишь нагрузочных доз антиагрегантных препаратов. Было также установлено, что у плановых больных в эти сроки имелись более низкие по сравнению с экстренными больными значения LT в постановке без добавления rh-TM, а также процента снижения ETP и Peak при добавлении с rh-TM, свидетельствующие о меньшей активности системы протеина С у них.

Таблица 30 - Показатели ТГТ в бедной тромбоцитами плазме у больных ИБС до эндоваскулярной реваскуляризации и в течение первого года после вмешательства

Показатели	Группа сравнения <i>n</i> = 35	До ЧКВ		Через 6 месяцев после ЧКВ		Через 12 месяцев после ЧКВ	
		Экстренные больные, <i>n</i> = 15	Плановые больные, <i>n</i> = 70	Экстренные больные, <i>n</i> = 13	Плановые больные, <i>n</i> = 56	Экстренные больные, <i>n</i> = 12	Плановые больные, <i>n</i> = 48
LT, мин	2,64 ± 0,22	4,42 ± 1,91 *.&	3,05 ± 0,57 **.&	2,97 ± 0,72****	2,7 ± 0,49****	2,81 ± 0,7****	2,81 ± 0,45****
ЕТР, нМ·мин	1740 ± 109	1207,08 ± 617,48 *.&	1731,92 ± 376,36	1666,11 ± 201,98 ****	1686,13 ± 357,24	1668,31 ± 495,86	1651,17 ± 323,94
Peak, нМ	279 ± 27	173,28 ± 131,43<&	278,71 ± 251,06	250,17 ± 35,58	246,56 ± 66,4<&	254,16 ± 93,51	255,26 ± 73,61
ttPeak, мин	6,11 ± 0,5	9,7 ± 3,81<&	6,82 ± 1,42	6,76 ± 1,69	6,46 ± 1,27	6,56 ± 1,98	6,4 ± 1,17
VI, нМ/мин	92,4 ± 18	48,46 ± 49,17<&	83,07 ± 84,84	72,42 ± 28,45	71,47 ± 32,25<&	76,78 ± 39,55	76,95 ± 33,9
LT+ rh-ТМ, мин	2,53 ± 0,15	2,87 ± 0,44	2,69 ± 0,46	2,72 ± 0,65	2,61 ± 0,55	2,69 ± 0,42	2,71 ± 0,44
ЕТР+ rh-ТМ, нМ·мин	922 ± 154	545,25 ± 621,63*.&	999,69 ± 354,77	1044,17 ± 307,15****	1020,63 ± 441,68	1018,25 ± 582,4	1065,67 ± 307,71
Peak+ rh-ТМ, нМ	180 ± 30	97,98 ± 121,77*.&	176,68 ± 67,94	193,56 ± 64,19	181,05 ± 77,06	177,82 ± 97,73	191,11 ± 68,32
ttPeak+ rh-ТМ, мин	5,19 ± 0,26	6,08 ± 1,2	5,58 ± 0,76	5,68 ± 1,05	5,63 ± 0,9	5,8 ± 1,04	5,61 ± 0,86
VI+ rh-ТМ, нМ/мин	74,3 ± 17,2	35,85 ± 46,76*.&&	65,68 ± 34,95	69,39 ± 29,91	62,81 ± 31,65	61,9 ± 39,09	61,73 ± 49,63
Снижение LT, %	2,23 ± 4,6	26,81 ± 25,2<	10,76 ± 13,01 **.&&	7,3 ± 13,46	3,04 ± 11,57	2,67 ± 9,94****	3,01 ± 9,49****
Снижение ЕТР, %	47,8 ± 6,7	63,32 ± 26,42*.&	42,33 ± 18,15	36,69 ± 18,16 ****.&	40,61 ± 19,38 **.&&	42,0 ± 17,99	34,72 ± 16,61 ****.&
Снижение Peak, %	37,2 ± 6,0	53,0 ± 25,68*.&	29,69 ± 27,23	23,64 ± 20,04 ****.&&	29,03 ± 15,6<&	33,36 ± 14,32	25,73 ± 15,72<
Снижение ttPeak, %	13,1 ± 4,0	30,76 ± 22,05<&	16,74 ± 9,61**	14,56 ± 9,7	11,28 ± 14,45	9,62 ± 8,35****	10,74 ± 14,45****
Снижение VI, %	20,2 ± 6,8	16,92 ± 61,57	8,31 ± 43,94	5,13 ± 22,83	12,85 ± 20,91	22,25 ± 11,99	19,29 ± 57,91

Примечание: $\&$ – $p \leq 0,005$ по сравнению с контрольной группой; $\&\&$ – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; * – $p < 0,05$ по сравнению с плановыми больными в эти же сроки; ** – $p < 0,005$ по сравнению с исследованием через 6 месяцев после ЧКВ; *** – $p < 0,05$ по сравнению с исследованием через 12 месяцев после ЧКВ; **** – $p < 0,05$ по сравнению результатами до ЧКВ; LT (Lag Time) – время инициации свертывания; Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина; ttPeak (time to Peak) – время достижения пиковых концентраций тромбина; ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал; VI (Velocity index) – скорость образования тромбина; LT + rh-TM – время инициации свертывания при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ETP + rh-TM – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Peak + rh-TM – пиковая концентрация тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; ttPeak + rh-TM – время достижения пиковых концентраций тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; VI + rh-TM – скорость образования тромбина при добавлении рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение LT – процент снижения времени инициации свертывания после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение Peak – процент снижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ttPeak – процент снижения времени достижения пиковых концентраций тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение ETP – процент снижения эндогенного тромбинового потенциала после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина; Снижение VI – процент снижения скорости образования тромбина после добавления рекомбинантного человеческого тромбомодулина.

Кроме того, у них имелись более высокие значения ETP в обеих постановках, а также Peak и VI в постановке с rh-TM свидетельствующих в целом о большей интенсивности тромбиногенеза у этих больных перед ЧКВ (таблица 30).

При анализе параметром ТГТ в динамике первого года наблюдения после ЧКВ было обнаружено, что основные изменения касались укорочения временных и увеличения количественных показателей теста. Было установлено, что в течение всего периода наблюдения происходило постепенное уменьшение процента снижения показателей ТГТ при добавлении rh-TM (LT %, ETP %, Peak % и ttPeak %), отражающее снижение активности системы протеина С, что с учётом многофункциональности данной системы, может объяснить увеличение случаев возобновления клиники ИБС, вызванных сочетанием РВС и неоатерогенеза.

Через 6 и 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства в обеих группах было отмечено укорочение LT по сравнению с исходными значениями, но только в постановке без добавления gh-TM. Спустя 6 месяцев после реваскуляризации у больных, оперированных в экстренном порядке, было отмечено усиление не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза и снижения активности системы протеина С, о чём свидетельствовало увеличение ETP в обеих постановках (без gh-TM и в его присутствии) и уменьшение процента снижения ETP и Peak после добавления gh-TM по сравнению с исходными значениями (таблица 30).

Было установлено также, что динамика изменения показателей ТГТ в течение первого года наблюдения после эндоваскулярной реваскуляризации у больных, оперированных в плановом порядке, носила планомерный характер и заключалась преимущественно в укорочении LT в постановке без gh-TM и уменьшении процента снижения LT, ETP и ttPeak после добавления gh-TM.

Таким образом, было установлено, что в периоперационном периоде и в отдалённые сроки после эндоваскулярной реваскуляризации в системе гемостаза возникают изменения, обусловленные повышением активности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, отражающего состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза, и снижением активности системы протеина С – одного из основных механизмов ограничения образования тромбина. Используемая в нашем исследовании одна из модификаций ТГТ предоставляет клиницистам уникальную возможность получения комплексной оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза и снижения чувствительности к gh-TM, отражающей активность системы протеина С по степени снижения показателей теста при добавлении gh-TM. Было установлено, что у больных ИБС, подвергшимся эндоваскулярной реваскуляризации, усиление тромбиногенеза происходит преимущественно сразу после вмешательства, причём наиболее значимо у больных, у которых в течение первого года наблюдения отмечается

возобновление клиники заболевания. Предпринятая впервые попытка оценки динамического состояния системы протеина С в течение первого года наблюдения после ЧКВ позволила выявить снижение активности данной системы в сроки, наиболее уязвимые в плане развития как тромботических, так и не тромботических эндovasкулярных осложнений. Установлено также, что принципиальных отличий в интенсивности тромбиногенеза между больными, подвергшимися эндovasкулярной реваскуляризации в плановом и в экстренном порядке, нет, а выявленные отличия в интенсивности образования тромбина и чувствительности к rh-ТМ у больных данных категорий перед вмешательством связаны с интенсивностью антикоагулянтной терапии в эти сроки, начатой на догоспитальном этапе.

4.2.4. Интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца после эндovasкулярной реваскуляризации

Согласно современным представлениям активация тромбоцитов сопровождается транслокацией отрицательно заряженных фосфолипидов на наружную поверхность их мембран, которые обеспечивают условия для образования тромбина на их поверхности. На основании этого мы предположили, что интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, напрямую зависящая от степени их активности, позволит оценить действие антиагрегантных препаратов, вызывающих инактивацию данных клеток [10].

При анализе показателей стандартных коагулологических тестов, характеризующих состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза (ПТ, АПТВ, ТВ, содержание фибриногена, антитромбина, активность факторов VIII и

Виллебранда (FW)), было установлено, что у больных ИБС в основном их значения вполне ожидаемо не выходили за границы референсных значений. Это наглядно свидетельствовало о том, что применение двойной антиагрегантной терапии, состоящей из препарата ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля, никак не отражалось на значениях большинства коагулологических показателей. Исключение составила активность фактора Виллебранда (FW), которая была значительно выше у больных ИБС и отражала у них степень эндотелиальной дисфункции (таблица 31) [158].

Таблица 31 – Показатели гемостаза со статистически значимыми различиями между группой сравнения и группой больных ИБС, получающих антиагрегантную терапию (Me, 95% ДИ)

Показатели	Референсный интервал	Группа сравнения, $n = 40 (M_1)$	Больные ИБС $n = 54 (M_2)$	p	$D = M_1 - M_2$	StD
Фактор Виллебранда, %	54 – 153	$100 \pm 5,5$	155 ± 15	10^{-10}	-55 ± 15	$-1,6 \pm 0,5$
АДФ (1 мкМ), %	8 – 25	$31 \pm 2,0$	$25 \pm 2,5$	$2 \cdot 10^{-4}$	$5,8 \pm 2,7$	$0,92 \pm 0,48$
АДФ (5 мкМ), %	24 – 38	$18 \pm 2,0$	$10 \pm 2,5$	$2 \cdot 10^{-5}$	$8,0 \pm 3,2$	$1,1 \pm 0,5$
Коллаген, %	32 – 55	$44 \pm 2,5$	$7,9 \pm 2,6$	10^{-7}	$36 \pm 3,5$	$2,6 \pm 0,8$

Примечание: $D = M_1 - M_2$ – разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD – размер эффекта по Коуэну (Cohen), т.е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения.

Результаты оценки индуцированной агрегации тромбоцитов с такими индукторами, как АДФ ($1 \cdot 10^{-6}$ М и $5 \cdot 10^{-6}$ М) и коллаген (2 мкг/мл), позволили выявить снижение агрегационной способности тромбоцитов под воздействием антиагрегантных препаратов, принимаемых больными ИБС (таблица 31).

Однако лишь для значений коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов размер эффекта, учитывающий отличие между группой сравнения и

больными ИБС, можно считать большим, то есть практически или клинически значимым, поскольку нижняя граница 95%-го ДИ для него превышает 1,0 и близка к 2,0.

Полученные результаты показали также, что антиагреганты практически не влияют на образование как активных форм тромбоцитов, так и тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты (таблица 32). Напротив, у больных сохраняется усиленное образование данных форм тромбоцитов, свойственное ИБС.

Таблица 32 – Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов в группе сравнения и в группе больных ИБС (Me, 95% ДИ)

Показатели	Референсный интервал	Группа сравнения, $n = 40 (M_1)$	Больные ИБС, $n = 54 (M_2)$	p	$D = M_1 - M_2$	StD
Активные формы тромбоцитов, %	13,7 – 25,3	$24 \pm 2,5$	$29 \pm 1,0$	0,0004	$-5,0 \pm 2,7$	$-0,86 \pm 0,47$
Тромбоциты, вовлечённые в агрегаты, %	4,9 – 8,5	$6,7 \pm 1,4$	$8,4 \pm 0,7$	0,032	$-1,7 \pm 1,6$	$-0,49 \pm 0,45$

Примечание: $D = M_1 - M_2$ – разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD – размер эффекта по Коуэну (Cohen), т.е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения.

При анализе параметров тромбограмм ТГТ, выполненного в богатой тромбоцитами плазме было установлено, что приём антиагрегантов существенно не влияет на время инициации тромбиногенеза (LT), поскольку изменение проявлялось лишь в виде статистически незначимого удлинения этого периода ($p = 0,37$)(таблица 33).

Установлено также, что под воздействием антиагрегантных препаратов происходит уменьшение количественных показателей ТГТ – ЕТР ($p = 0,0045$) и Peak ($p = 4 \cdot 10^{-6}$), а также увеличение ttPeak ($p = 0,0012$), свидетельствующие о снижении интенсивности связанного с тромбоцитами тромбиногенеза (таблица 33).

Таблица 33 – Показатели тромбограммы в богатой тромбоцитами плазме в группе сравнения и в группе больных ИБС (Me, 95% ДИ)

Показатели	Группа сравнения, $n = 40 (M_1)$	Больные ИБС, $n = 54 (M_2)$	p	$D = M_1 - M_2$	StD
LT, мин	$16 \pm 1,5$	$17 \pm 2,0$	0,37	$-1,3 \pm 2,1$	$-0,20 \pm 0,42$
ttPeak, мин	$27 \pm 1,5$	$31 \pm 2,0$	0,0012	$-4,5 \pm 2,5$	$-0,72 \pm 0,43$
ЕТР, нМ·мин	1900 ± 85	1740 ± 95	0,0045	167 ± 126	$0,62 \pm 0,43$
Peak, нМ	$134 \pm 9,5$	$106 \pm 6,5$	$4 \cdot 10^{-6}$	28 ± 11	$1,1 \pm 0,45$
VI, нМ/мин	$13 \pm 2,0$	$7,9 \pm 0,8$	10^{-8}	$5,1 \pm 1,7$	$1,4 \pm 0,45$

Примечание: LT – время инициации свертывания; ttPeak – время достижения пиковых концентраций тромбина; ЕТР – эндогенный тромбиновый потенциал; Peak – пиковая концентрация тромбина; VI – скорость образования тромбина; $D = M_1 - M_2$ – разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD – размер эффекта по Коэну (Cohen), т.е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения.

Однако наиболее значимым оказалось влияние антиагрегантных препаратов на скорость тромбиногенеза, о чём свидетельствовало статистически высоко значимое уменьшение скорости образования тромбина у больных ИБС, получающих двойную антиагрегантную терапию ($p = 10^{-8}$)(таблица 33), диагностическую ценность которого подтвердили результаты проведённого ROC-анализа (рисунок 16). Кроме того, было получено пороговое значение для данного показателя — $VI = 10$ нМ/мин (рисунок 16,б), при оптимальных значениях

чувствительности (85%) и специфичности (75%) (рисунок 16,а), свидетельствующие о преимуществах данного показателя в плане диагностической ценности по сравнению с другими показателями ТГТ, изменение которых под воздействием антиагрегантных препаратов также было обнаружено.

На рисунке 16, а ROC-кривая с 95%-ми ДИ; справа – графическое представление разрешающей способности для выявленного значения точки дискриминации порогового значения (cut-off point - точки отсечения).

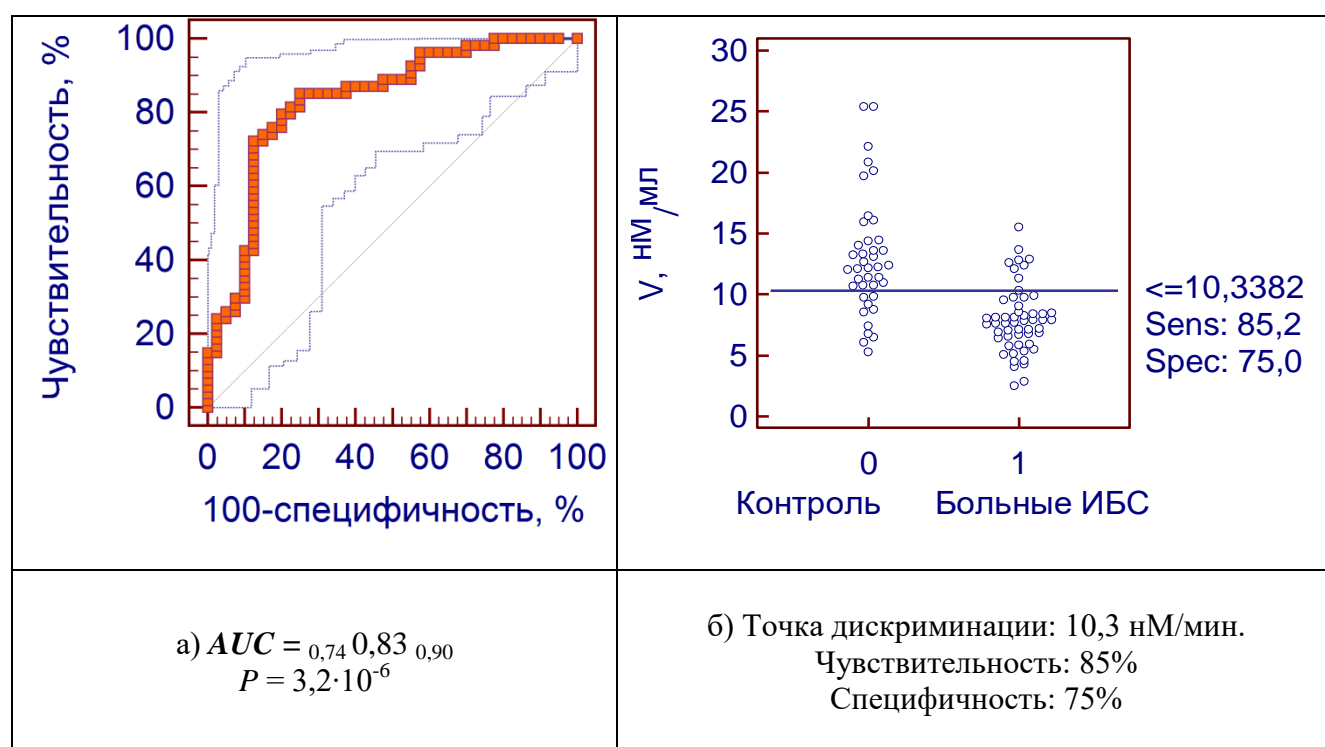


Рисунок 16 - Результаты ROC-анализа для показателя, характеризующего скорость образования тромбина

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; $Sens$ и $Spec$ – чувствительность и специфичность «диагностического» теста. Использована программа MedCalc.

Свидетельством информативности предлагаемого диагностического теста являлся тот факт, что рассчитанное значение такого показателя качества теста как AUC высоко значимо отличалось от неинформативного значения $AUC_{uninf} = 0,5$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что под воздействием двойной антиагрегантной терапии, включающей препарат ацетилсалициловой кислоты и клопидогрель, происходит изменение показателей ТГТ, наиболее значимое из которых касается уменьшения скорости образования тромбина.

Поскольку о влиянии антиагрегантных препаратов на скорость образования тромбина впервые стало известно благодаря нашему исследованию и ранее никем не обсуждалось, остаётся лишь ограничиваться гипотезами о причинах и механизмах этого явления. Мы предположили, что причина заключается в уменьшении концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах при их инактивации под воздействием антиагрегантных препаратов, который является основным регулятором каталитической активности Scramblase-белков, обеспечивающих транслокацию отрицательно заряженных фосфолипидов на внешнюю поверхность мембран тромбоцитов.

Установление причин выявленной чувствительности к действию данных препаратов скорости образования тромбина, на наш взгляд, крайне важно, поскольку есть основания полагать, что с этим связано наличие антитромботического эффекта у антиагрегантов. Об этом свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, посвящённых изучению влияния различной скорости введения тромбина у животных на изменения в системе гемостаза [185]. В частности, было установлено, что чем больше скорость введения тромбина, тем выше риск развития тромботических осложнений, и, соответственно, чем она меньше, тем больше вероятность возникновения кровотечений.

В нашем исследовании также была проведена оценка не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза для того, чтобы исключить в образование тромбина вклад тромбоцитов, представляющих собой основную точку приложения для антиагрегантных препаратов. Анализ полученных данных

показал, что у больных ИБС на фоне антиагрегантной терапии показатели ТГТ в данной постановке, как и ожидалось, практически не отличаются от значений в группе сравнения, состоящей из людей, не принимающих данные препараты (таблица 34).

Таблица 34 – Показатели тромбограммы в бедной тромбоцитами плазме в группе сравнения и в группе больных ИБС (Me, 95% ДИ)

Показатели	Группа сравнения, $n = 40 (M_1)$	Больные ИБС, $n = 54 (M_2)$	P	$D = M_1 - M_2$	StD
LT, мин	$2,8 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,2$	0,66	$-0,16 \pm 0,4$	$0,14 \pm 0,58$
ttPeak, мин	$6,3 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,5$	0,50	$-0,30 \pm 0,77$	$0,21 \pm 0,59$
ETP, нМ·мин	1760 ± 150	1770 ± 160	0,97	10 ± 200	$0,01 \pm 0,59$
Peak, нМ	285 ± 40	279 ± 27	0,88	$-5,7 \pm 44$	$0,05 \pm 0,59$
VI, нМ/мин	97 ± 27	89 ± 15	0,69	$-7,3 \pm 28$	$0,13 \pm 0,59$

Примечание: LT – время инициации свертывания; ttPeak – время достижения пиковых концентраций тромбина; ETP – эндогенный тромбиновый потенциал; Peak – пиковая концентрация тромбина; VI – скорость образования тромбина; $D = M_1 - M_2$ – разность средних, размер эффекта в реальных единицах; StD – размер эффекта по Коуэну (Cohen), т.е. стандартизированная разность средних, безразмерная величина, позволяющая интерпретировать силу эффекта безотносительно к единицам его измерения.

Результаты сравнительного анализа широко используемых в клинической практике стандартных тестов, отражающих состояние гемостаза, и показателей ТГТ, позволили убедиться в преимуществах последнего в оценке действия двойной антиагрегантной терапии [45]. Было установлено, что большинство показателей ТГТ выполненного в богатой тромбоцитами плазме изменялось под воздействием антиагрегантов (таблица 33), а степень этого влияния превосходила наиболее информативные показатели стандартных лабораторных тестов, в том числе и индуцированную агрегацию с коллагеном.

Таким образом, в ходе данного исследования впервые было установлено, что под воздействием антиагрегантных препаратов происходит не только инактивация тромбоцитов, но и угнетение образования связанного с тромбоцитами тромбиногенеза. С учётом многофункциональности тромбина, это обстоятельство позволяет предположить, что роль антиагрегантных препаратов в профилактике осложнений после ЧКВ не ограничивается их антитромботическими эффектами. Косвенно об этом свидетельствует и тот факт, что наиболее чувствительным к действию данных препаратов является показатель ТГТ, характеризующий скорость образования тромбина, с которой принято связывать проявление его основных эффектов.

Полученные данные позволяют также сделать вывод о том, что оценка связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, полученная с помощью ТГТ в богатой тромбоцитами плазме и отражающая степень активации тромбоцитов, позволит клиницистам контролировать действие антиагрегантных препаратов.

Поскольку с помощью корреляционного и регрессионного анализов не удалось выявить наличие связи между показателями, характеризующими состояние гемостаза, и фактами возобновления клиники ИБС после эндоваскулярного вмешательства, была предпринята попытка моделирования подобных влияний с помощью искусственной нейронной сети заданной архитектуры.

4.3. Математическое моделирование влияний гемостаза на течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярной реваскуляризации

Несмотря на то, что при детальном анализе полученных данных были выявлены изменения в системе гемостаза, оцененные с помощью ТГТ, у больных ИБС в различные сроки наблюдения, вопрос относительно диагностической и прогностической ценности показателей данного теста остаётся открытым. Основная причина этой проблемы кроется в многообразии вариантов, возникающих в данной системе под воздействием различных факторов, препятствующих выявлению связей между этими изменениями и клиническими вариантами течения заболевания после вмешательства. Для решения этой задачи в нашем исследовании была применена математическая модель, полученная с помощью нейронных сетей заданной архитектуры.

В качестве клинических вариантов возобновления клиники ИБС в течение первого года после ЧКВ рассматривались случаи ОКС/ИМ, а также возобновления стенокардии напряжения, подтверждённой результатами стрессЭхоКГ. Для создания нейросетевой модели были проанализированы результаты ТГТ, выполненного в бедной тромбоцитами плазме до ЧКВ, 66 больных, в числе которых 4 пациента были прооперированы в экстренном порядке и 62 – в плановом порядке (таблица 32). В течение первого года наблюдения после вмешательства у 15 больных отмечалось возобновление клиники ИБС в виде ОКС/ИМ у 7 и в виде возобновления стабильной стенокардии напряжения II-III ФК у 8 больных.

Сравнительный анализ результатов ТГТ, выполненного в группе сравнения и у больных ИБС до эндоваскулярной реваскуляризации показал, что значения большинства параметров теста не выходят за рамки референсных значений

независимо от клинических исходов в течение первого года наблюдения после ЧКВ (таблица 35).

Таблица 35 – Показатели тромбограммы в бедной тромбоцитами плазме в группе сравнения и в группе больных ИБС

Показатели	Группа сравнения, <i>n</i> = 35	Больные ИБС до ЧКВ		<i>p</i>
		Без возобновления стенокардии, <i>n</i> = 51	С возобновлением стенокардии, <i>n</i> = 15	
LT, мин	2,76 ± 0,79	3,17 ± 0,92	3,09 ± 0,49	0,75
ETP, нМ·мин	1775,11 ± 343,77	1676,33 ± 446,84	1864,23 ± 298,27	0,13
Peak, нМ	283,85 ± 89,77	246,65 ± 79,94	250,37 ± 60,93	0,87
ttPeak, мин	6,34 ± 1,86	7,03 ± 1,97	7,02 ± 1,49	0,99
VI, нМ/мин	95,02 ± 58,12	73,50 ± 34,06	70,47 ± 29,93	0,76
LT+ rh-ТМ, мин	2,57 ± 0,46	2,67 ± 0,49	2,72 ± 0,36	0,72
ETP+ rh-ТМ, нМ·мин	947,63 ± 461,42	962,47 ± 416,03	1060,90 ± 338,90	0,41
Peak+ rh-ТМ, нМ	185,89 ± 95,95	167,05 ± 76,37	192,99 ± 75,58	0,25
ttPeak+ rh-ТМ, мин	5,26 ± 0,8	5,61 ± 0,83	5,70 ± 0,62	0,70
VI+ rh-ТМ, нМ/мин	76,81 ± 53,53	60,40 ± 31,51	68,84 ± 34,24	0,38

Примечание: LT – время инициации свертывания; ETP – эндогенный тромбиновый потенциал; Peak – пиковая концентрация тромбина; ttPeak – время достижения пиковых концентраций тромбина; VI – скорость образования тромбина; LT + rh-ТМ – время инициации свертывания при добавлении rh-ТМ; ETP + rh-ТМ – эндогенный тромбиновый потенциал при добавлении rh-ТМ; Peak + rh-ТМ – пиковая концентрация тромбина при добавлении rh-ТМ; ttPeak + rh-ТМ – время достижения пиковых концентраций тромбина при добавлении rh-ТМ; VI + rh-ТМ – скорость образования тромбина при добавлении rh-ТМ.

Проведение регрессионного и корреляционного анализов не позволило выявить наличие связи между категориальной переменной «стенокардия» и

основными показателями ТГТ в бедной тромбоцитами плазме, отражающими преимущественно состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза. Для анализа данных с помощью нейронных сетей были выбраны показатели, отражающие интенсивность тромбиногенеза (ETP, Peak), скорость образования тромбина при добавлении в реакционную смесь rh-TM (VI+rh-TM) и процент изменения времени инициации образования тромбина после добавления rh-TM (снижение LT, %).

Результатом нейросетевого моделирования является функция с полученными в ходе обучения сети 25 параметрами, принимающая значения на числовой прямой:

$$\begin{aligned}
 &U(ETP, Peak, VI_{TM}, \%LT) \\
 &= -1.202342674676916 - 0.5225962298905766 \operatorname{Tanh}[43.54282510371206 \\
 &+ 0.01176788864038314ETP - 0.0723914291489095Peak \\
 &- 0.5509947265893181VI_{TM} - 124.97557643758513\%LT] \\
 &+ 0.6308787226215166 \operatorname{Tanh}[56.573214879049985 \\
 &- 0.0028274663830986603ETP - 0.18916667915758012Peak \\
 &- 0.06616280389686022VI_{TM} - 111.33347977191313\%LT] \\
 &- 0.8478163905414329 \operatorname{Tanh}[37.330230433098684 \\
 &- 0.006135559550216041ETP - 0.17747735936112233Peak \\
 &+ 0.5070419205066388VI_{TM} - 10.614503382054922\%LT] \\
 &+ 5.061160346866701 \operatorname{Tanh}[0.6700761992706318 \\
 &- 0.00041460736917461085ETP + 0.0026799282773038095Peak \\
 &- 0.0028648821294831968VI_{TM} + 0.45449225520437064\%LT]
 \end{aligned}$$

В результате проведённых расчётов с помощью искусственной нейронной сети заданной архитектуры для каждого больного был получен персональный коэффициент, по которому после выбора порогового значения, можно судить о вероятности возобновления клиники ИБС после эндоваскулярного вмешательства (таблица 36). Установлено, что минимальный риск рецидива ИБС имеется при значениях данного коэффициента (k) от 0,10 до 3,35 (у 43 больных). Напротив, максимальный риск — при значениях данного коэффициента от - 0,02 до - 4,58 (у 23 больных). Все пациенты, госпитализированные в экстренном порядке с ОКС/ИМ, имели значения данного коэффициента в этом диапазоне. И лишь 2

пациента, имеющие подтверждённый с помощью стрессЭхоКГ факт возобновления клиники ИБС, имели коэффициенты в диапазоне минимального риска: 0,34 и 0,46. По результатам расчётов было установлено, что высокая вероятность возобновления клиники ИБС была предсказуема у 13 из 15 больных с рецидивом заболевания, а у 2-х пациентов клиника ИБС возобновилась, несмотря на низкую, судя по коэффициенту, вероятность (таблица 36). Однако при анализе последующих событий было установлено, что у обоих пациентов спустя год после эндоваскулярной реваскуляризации было выполнено АКШ/МКШ по причине развития РВС и прогрессирования атеросклероза в неоперированных ранее коронарных артериях. Из числа 10 больных с коэффициентом высокого риска, при полном отсутствии в течение первого года наблюдения каких-либо сердечно-сосудистых осложнений, спустя год после первичного ЧКВ у 2 произошло возобновление клиники стабильной стенокардии II-III ФК, потребовавшее повторного эндоваскулярного вмешательства, а у 2 больных — нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза.

Таблица 36 – Частота возобновления стенокардии в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации

Клинические данные	Результат классификации	
	Высокая вероятность возобновления стенокардии (<i>k</i>) от - 0,02 до - 4,58	Низкая вероятность возобновления стенокардии (<i>k</i>) от 0,10 до 3,35
Возобновление клиники ИБС есть	13	2
Возобновления клиники ИБС нет	10	41

Качество построенных нейросетевых моделей было оценено с помощью ROC-анализа. Сравнивались результаты для нейросетевых моделей с

возрастающим количеством нейронов на каждом из этапов моделирования. На рисунке 17 представлено графическое изображение ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve) является агрегированной характеристикой качества классификации, не зависящей от соотношения цен ошибок.

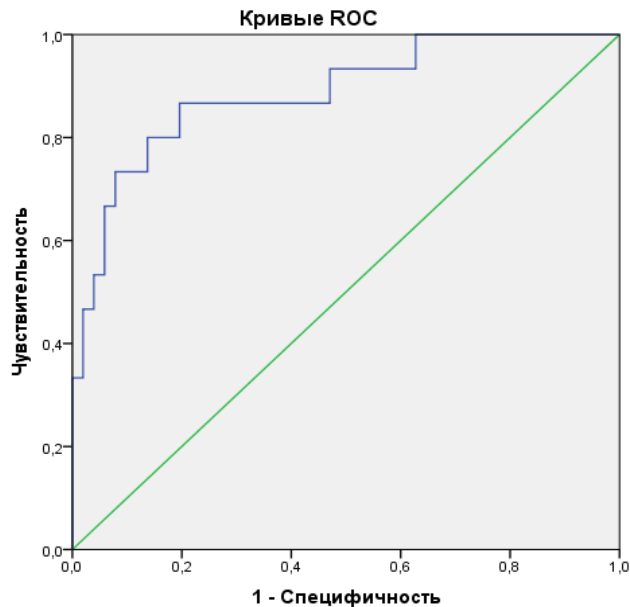


Рисунок 17 – Результаты ROC-анализа для оценки качества нейросетевой модели

Значения стандартной ошибки площади под кривой оценивались непараметрическим методом на уровне для доверительного интервала 95%. Можно говорить о том, что уже при использовании трех нейронов качество модели является хорошим, четырех нейронов — очень хорошим (таблица 37).

Таблица 37 иллюстрирует качество классификаторов после выбора наилучшего порогового значения (cut-off value). Учитывая особенности кодирования исходов (возобновления стенокардии) в наших случаях пороговое значение для всех моделей было близко или равно нулю. Чувствительность (Sensitivity) — это и есть доля истинно положительных случаев; специфичность (Specificity) — доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно

идентифицированы моделью; доля истинно положительных примеров (True Positives Rate); доля ложноположительных примеров (False Positives Rate).

Таблица 37 – Результаты ROC-анализа для оценки качества нейросетевой модели с различным количеством нейронов

Количество нейронов в модели	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
1	0,695	0,074	0,022	0,551	0,840
2	0,778	0,060	0,001	0,661	0,895
3	0,824	0,064	0,000	0,697	0,950
4	0,886	0,051	0,000	0,785	0,987

Было установлено, что модель с одним нейроном недостаточно чувствительна. Добавление второго нейрона значительно улучшало распознавание наблюдений, соответствующих осложнениям, но при этом резко снижалась специфичность. Начиная с трехнейронной модели, все показатели улучшались (таблица 38).

Таблица 38 - Количество классификаторов

Число нейронов в модели	1	2	3	4
Чувствительность	60,0%	80,0%	80,0%	86,7%
Специфичность	72,5%	62,7%	74,5%	80,4%
Эффективность	66,3%	71,4%	77,3%	83,5%
ПЦПР	39,1%	38,7%	48,0%	56,5%
ПЦОР	86,0%	91,4%	92,6%	95,3%

Примечание: ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата.

Сложности прогнозирования развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств, безусловно, связаны с многоплановостью проблемы. Речь идёт о сочетании анатомических особенностей коронарного русла больного, сопутствующей патологии, а также генетических, биохимических, гемостазиологических факторов и многих других. Проблема осложняется также недостаточно высокой информативностью методов математического анализа полученных данных, расширением возможностей которых заняты в настоящее время специалисты по биостатистике и математике.

Задачи медицинской диагностики являются тем типом задач, когда не могут быть учтены все реальные условия, от которых зависит результат, а исследователь может выделить лишь предполагаемый набор наиболее важных по тем или иным причинам показателей. Любой построенный на таких данных алгоритм будет носить неточный и приблизительный характер, более того, правила построения и нахождения ответа не могут быть четко сформулированными. Именно в подобных случаях оправданно использование нейросетевых методик [13;46; 47;79;90;118;198].

Данный подход в решении проблемы, связанной с прогнозированием течения ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации, сводится к поиску аппроксиматора некоторой неизвестной функции, зависящей от входных данных и отражающей в той или иной степени вероятность возобновления стенокардии у объекта исследования (больного) после оперативного вмешательства. Результат моделирования представляет собой выход искусственной нейронной сети заданной архитектуры [13]:

$$U(\mathbf{a}, \mathbf{c}, \mathbf{t}) = c_0 + \sum_{i=1}^n c_i v(\mathbf{a}_i, \mathbf{t}), \quad (4)$$

где n – число нейронов;

скаляры $\mathbf{c} = (c_0, \dots, c_n)$ и векторы $\mathbf{a} = (\mathbf{a}_0, \dots, \mathbf{a}_n)$ - входящие веса (параметры) модели;

v - базисная функция выбранного типа [13];

\mathbf{t} - используемые данные (результаты ТГТ).

Значения весов нейросетевой модели подбираются в процессе минимизации так называемого функционала ошибки, дискретная форма которого имеет вид:

$$I(\mathbf{a}, \mathbf{c}) = \sum_{j=1}^M \delta_j (U(\mathbf{a}, \mathbf{c}, \mathbf{t}_j) - G_j)^2, \quad (5)$$

где M – число наблюдений;

G_j - значения приближаемой функции в точках \mathbf{t}_j ;

δ_j - некоторые положительные штрафные множители.

В результате решения задачи глобальной нелинейной оптимизации мы получим итоговую нейросетевую модель $U(\mathbf{a}, \mathbf{c}; \mathbf{t}) = U_{a,c}(\mathbf{t})$ с фиксированными параметрами (весами). Данная функция принимает значения на вещественной прямой. Классификатор может быть получен путем выбора порогового значения. В качестве базисных функций нами были выбраны сигмоиды (гиперболические тангенсы), считающиеся оптимальными для классификации данных [47;79;118].

Во избежание излишней сложности модели, нейронная сеть строилась в несколько этапов, на каждом из которых добавлялся и обучался один дополнительный нейрон. Подразумевалось, что процесс обучения сети идет до удовлетворительного результата. На первом этапе в функционале ошибки значения G_i закодированы в виде -3 и 1 как наличие и отсутствие осложнений в первый год после операции. Построение бинарного классификатора обусловлено

относительно небольшой рассматриваемой выборкой, а особенно общего числа наблюдений осложнений. На последующих этапах аппроксимировали ошибки G_i предыдущего этапа с помощью выхода нейронной сети с одним нейроном. В результате выходы сетей суммируются, и число нейронов в текущей модели увеличивается на один. Общее число параметров модели равно $1 + bn$, где n – число нейронов. На всех этапах обучения сети процесс минимизации функционала ошибки проводился с использованием таких алгоритмов оптимизации как RProp и Particle Swarm [13;171]. Начальные веса выбирались таким образом, чтобы уравновесить вклад каждого из факторов. Количество нейронов модели также является предметом исследования. Необходимо соблюдать баланс в меньшем числе нейронов и большем качестве построенного классификатора.

Результаты проведённого анализа подтвердили предположение о том, что количественные показатели ТГТ (ETP, Peak), отражающие интенсивность его образования, влияют на возобновление клиники стенокардии после ЧКВ независимо от варианта рецидива [132]. Полученные данные согласуются с выводами других исследователей, использовавших стандартные математические приёмы для выявления связи между показателями данного теста и смертью от сердечно-сосудистых причин после экстренного ЧКВ [38]. Высказанная ранее гипотеза относительно роли системы протеина С в развитии осложнений после ЧКВ и возможности использования показателей, характеризующих степень активации данной системы по изменению скорости образования тромбина (VI+th-TM) и процента уменьшения периода инициации образования тромбина (снижение LT) после добавления тромбомодулина в реакционную смесь, также нашла своё подтверждение. О роли системы протеина С в развитии тромбоза стента после ЧКВ свидетельствуют результаты и другого исследования, где активность данной системы также была оценена с помощью ТГТ [140]. Результаты проведённого исследования иллюстрируют способности

нейросетевого моделирования к выявлению зависимостей скрытой и сложной функциональной природы. Увеличение числа нейронов позволяет говорить об увеличении качества нейросетевого классификатора, но, очевидно, при построении модели необходимо иметь выборку достаточного объёма.

В 2009 году были опубликованы результаты расчёта риска развития осложнений после аортокоронарного шунтирования с помощью математической модели нейронных сетей [188], позволяющей произвести анализ известных факторов риска возникновения осложнений после коронарного шунтирования. Исследователи продемонстрировали возможность выявления пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих применение экстракорпорального кровообращения, длительной механической вентиляции, реинтубации. Однако при этом использовался большой перечень разноплановой информации, которая не всегда может быть известна лечащему врачу, а сам прогноз касался лишь возможных периоперационных осложнений.

Таким образом, в результате проведённого исследования впервые была получена математическая модель, позволяющая выявить влияния изменений гемостаза на течение ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации. Особенностью нейросетевой модели является возможность «доучивания» после получения новой информации, включающей как новые наблюдения, так и дополнительные факторы. Установлено, что применение данного метода для анализа различных результатов обследования больных, в том числе и показателей ТГТ, выполненного до ЧКВ, позволяет получить информацию о вероятности возобновления клиники ИБС после вмешательства, необходимую в клинической практике для персонализации ведения больного. Предполагается, что это позволит повысить эффективность обсуждаемого вида лечения ИБС и снизить риск развития осложнений после него.

Глава 5. Генетические предикторы возобновления клиники стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации

5.1. Анализ частоты носительства полиморфных маркеров генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена у больных ишемической болезнью сердца

В результате проведённого генетического исследования 90 случайно выбранных больных ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, была проанализирована частота носительства полиморфных маркеров генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена: *F1 (FGB)* (-455G>A), *F2* (G20210A), *F5* (G1691A) и *F5* (H1299R), *F13* (V34L), *SERPINE1* (5G(-675)4G), *ITGB3* (T1565C), *MTHFR* (C677T) и *MTHFR* (A1298C).

Установлено, что носительство генотипа G/A (55%) и A/A (7%) полиморфного маркера фактора свёртывания крови I или фибриногена — *F1(FGB)* (-455G>A), в группе больных ИБС имелось более чем у половины обследованных, что значительно выше, чем в европейской популяции (5 – 10%)(рисунок 18,а). Увеличение частоты носительства данного полиморфного маркера, приводящего к гиперфибриногенемии, полностью соответствует современным представлениям о роли фибриногена в патогенезе, как самой ИБС [74], так и рецидивов заболевания после ЧКВ [57].

В результате анализа частоты носительства полиморфного маркера *F2* (G20210A) было установлено, что 93% обследованных больных имели нормальный генотип и лишь у 7% – выявлено наличие генотипа G/A, который принято связывать с высоким риском венозных тромбозов и инфаркта миокарда, а носительство A-аллеля – с повышенным уровнем протромбина в крови (рисунок 18, б).

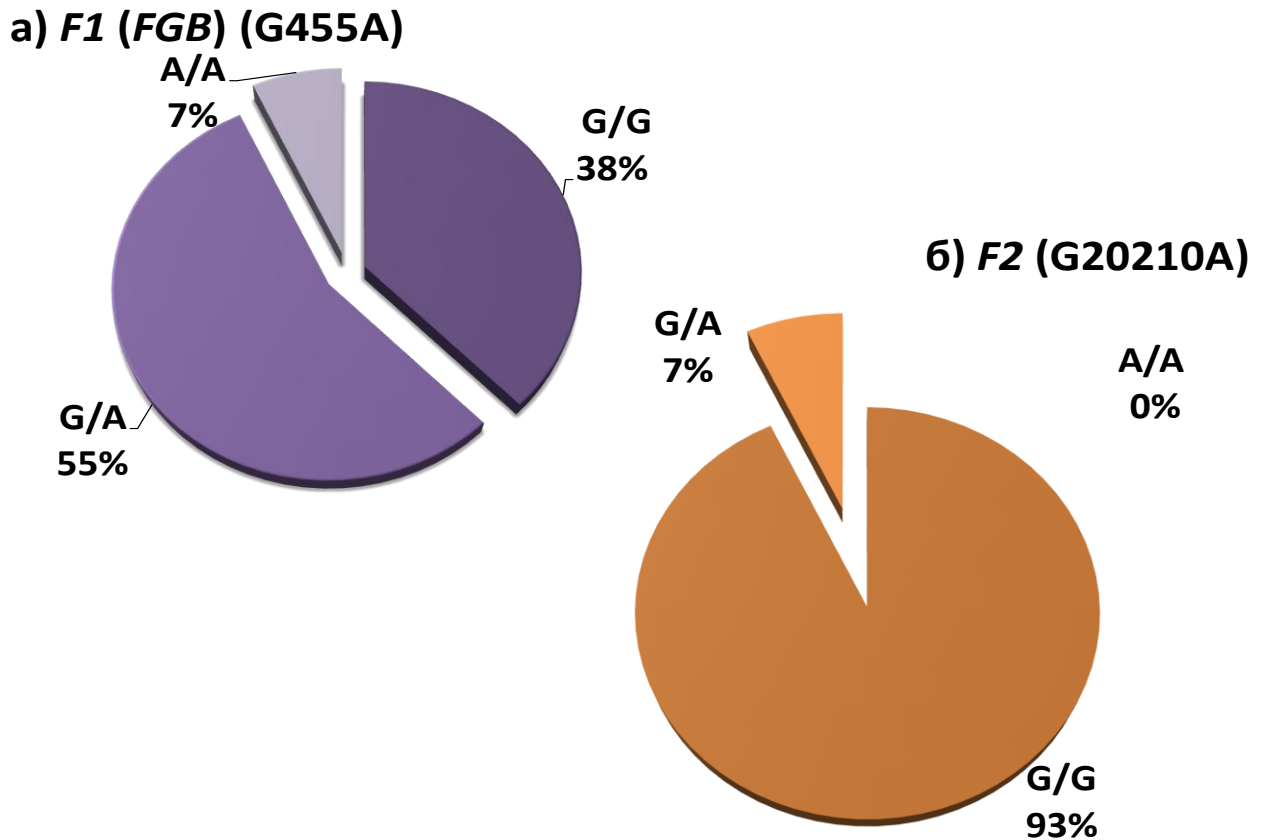


Рисунок 18 – Частота носительства полиморфных маркеров *F1(FGB)* (-455G>A) и *F2 (G20210A)* в группе обследованных больных ишемической болезнью сердца

Также был проведён анализ частоты носительства двух полиморфных маркеров фактора свёртывания крови V: *F5 (G1691A)* и *F5 (H1299R)*. В группе 90 случайно выбранных больных ИБС чаще всего встречались носители генотипа G/G (92%), а носители генотипа G/A и A/A в общей сложности составили не более 8%, что свидетельствовало о сравнительно небольшом проценте генетически обусловленных случаев APC-резистентности (рисунок 19,а). Наряду с этим было установлено, что носительство генотипа HR гена *F5 (H1299R)*, усугубляющего проявления APC-резистентности у носителей Лейденовской мутации (G1691A) и непосредственно способствующего увеличению риска венозных тромбозов, имеется у 47% больных (рисунок 19,б).

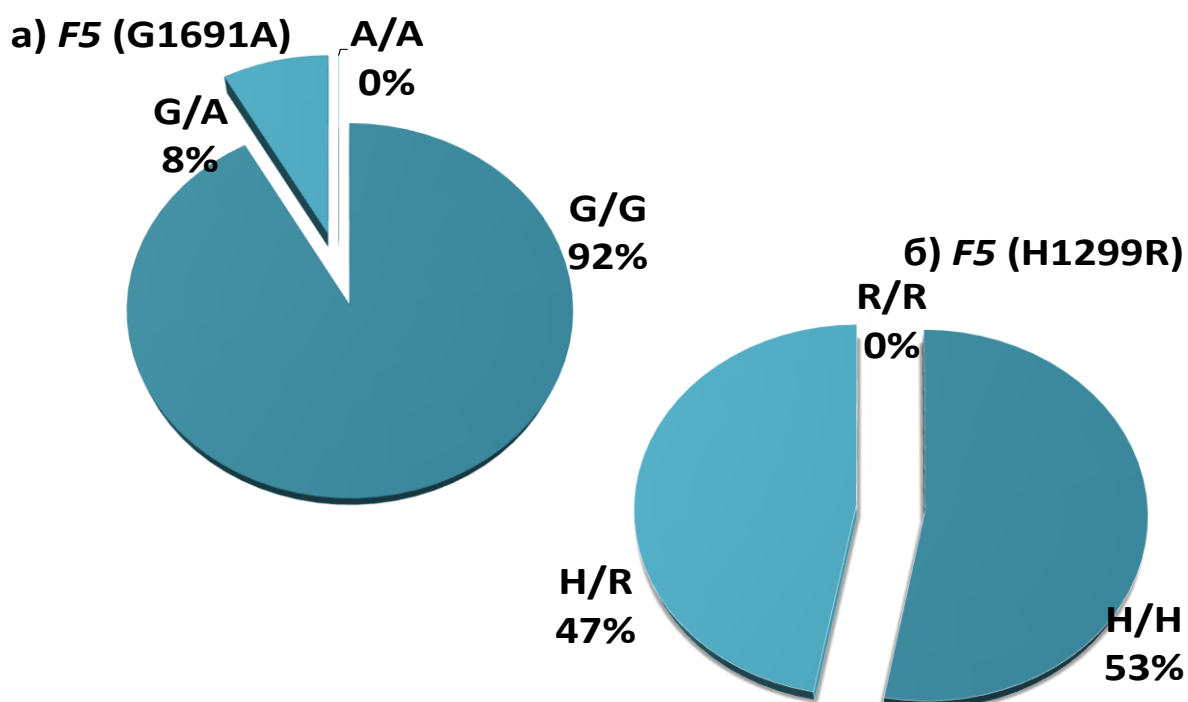


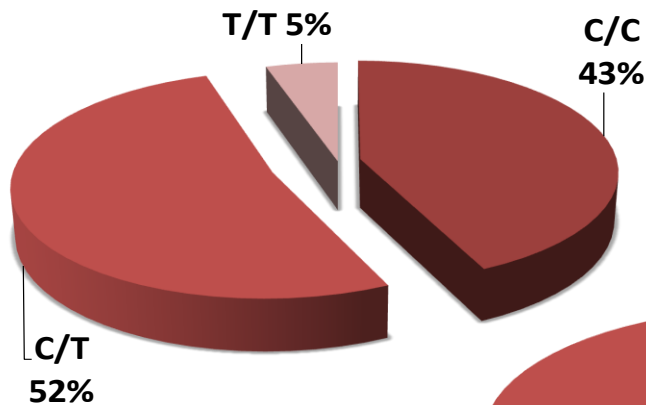
Рисунок 19 – Частота носительства полиморфных маркеров F5 (G1691A и H1299R) в группе обследованных больных ишемической болезнью сердца

С целью выявления генетических факторов нарушений фолатного обмена была проанализирована частота носительства двух полиморфных маркеров фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR): *MTHFR* (C677T) и *MTHFR* (A1298C). Генотип T/T полиморфного варианта C677T гена *MTHFR*, который ассоциирован с гипергомоцистеинемией и повышенным риском артериальных и венозных тромбозов, был выявлен у 5% обследованных больных. Наличие термолabileного T-аллеля *MTHFR* (C677T) в гетерозиготном состоянии было обнаружено у 52%, что также ассоциировано со снижением ферментативной активности MTHFR и повышением в плазме крови уровня гомоцистеина в сочетании с дефицитом фолатов (рисунок 20,а).

Носительство C-аллеля полиморфного маркера *MTHFR* (A1298C), выявленное в группе обследованных больных у 55% в гетерозиготном состоянии

и у 7% в гомозиготном состоянии, также ассоциировано со снижением активности фермента MTHFR, а сочетание гетерозиготного состояния С677Т с А1298С ассоциируется с высоким риском развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеротромбоз и ИБС (рисунок 20,б).

а) MTHFR (C677T)



б) MTHFR (A1298C)

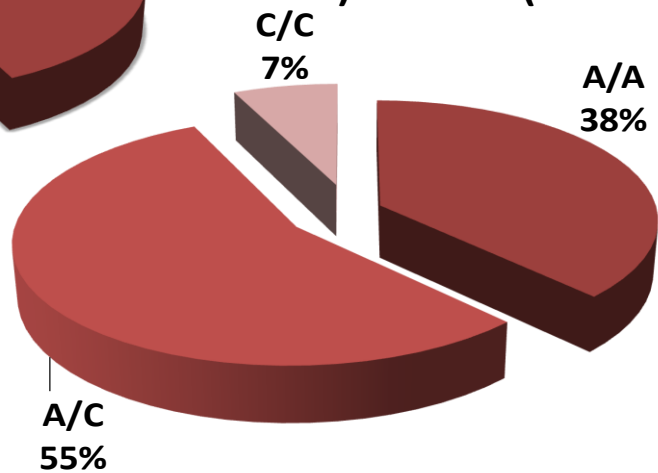


Рисунок 20 – Частота носительства полиморфных маркеров MTHFR (C677T и A1298C) в группе обследованных больных ИБС

С целью выявления генетически обусловленных нарушений фибринолиза был проведён анализ частоты носительства полиморфных вариантов генов *SERPINE1* (5G(-675)4G) и *F13* (V34L). Носительство аллеля 4G гена *SERPINE1* (PAI-1; plasminogen activator inhibitor), ассоциированного со снижением фибринолитической активности плазмы и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеротромбоза, а также инсулинорезистентности и ожирения, в гетерозиготном состоянии (4G/5G) было

выявлено у 63%, а в гомозиготном (4G/4G) – у 37% обследованных больных, что несколько выше, чем в европейской популяции (50% и 26% соответственно) (рисунок 21,а).

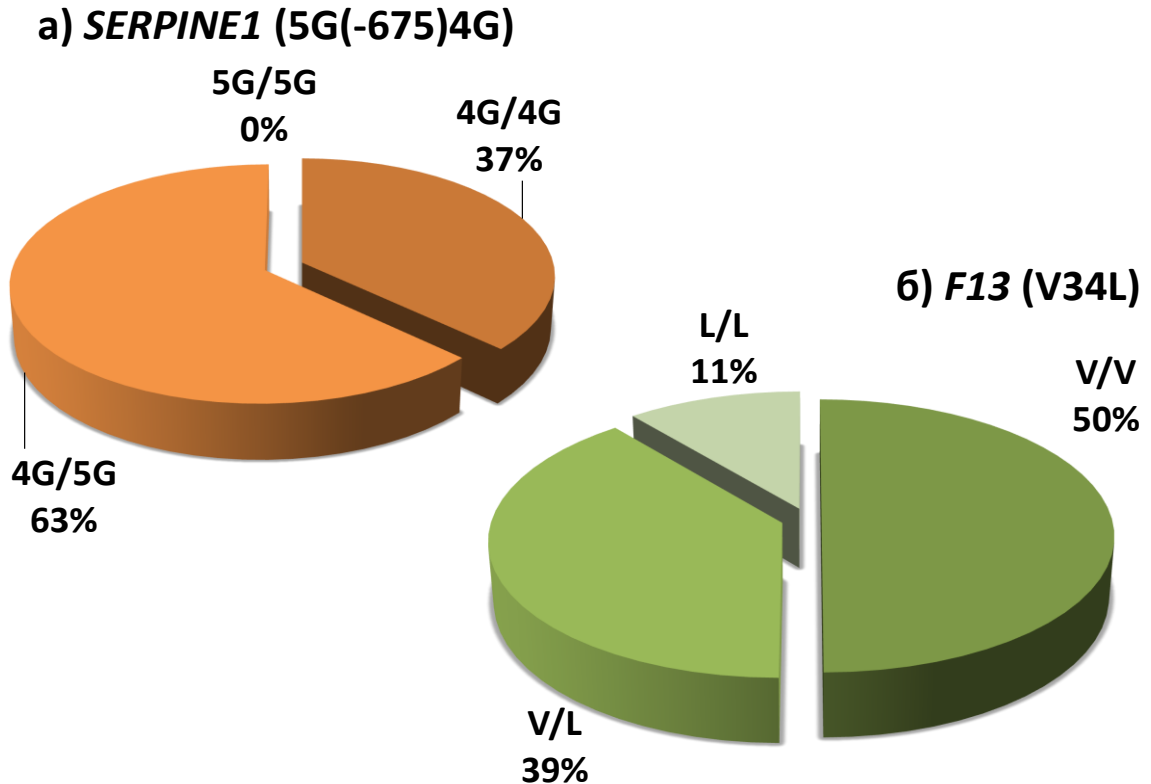


Рисунок 21 – Частота носительства полиморфных маркеров *SERPINE1* (5G(-675)4G) и *F13* (V34L) в группе обследованных больных ишемической болезнью сердца

Генетически обусловленные изменения фибринолитической активности плазмы также связывают с носительством полиморфных вариантов гена *F13A1*, кодирующего синтез А-субъединицы фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови XIII, в наличии ассоциативной связи которого с риском развития инфаркта миокарда не вызывает сомнения [183]. Носительство L-аллеля, с которым связывают снижение риска венозных тромбозов и

атеротромбоза коронарных артерий, в гомозиготном состоянии (L/L) было выявлено у 11%, а в гетерозиготном (V/L) – у 39% обследованных больных (рисунок 21,б), что соответствует частоте носительства данных генотипов в европейской популяции: L/L – 8%, V/L – 39%.

Анализ носительства в группе обследованных больных полиморфных маркеров гена *ITGB3* (T1565C), кодирующего белок интегрин бета-3, известного как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIb/IIIa), позволил выявить следующие особенности (рисунок 22).

***ITGB3* (T176C)**

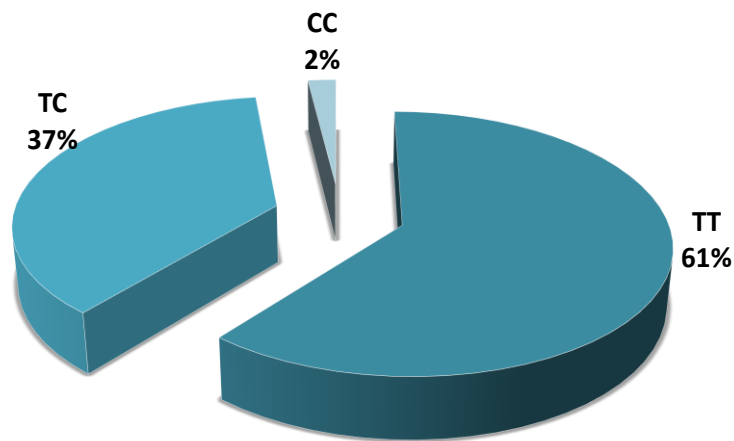


Рисунок 22 – Частота носительства полиморфных маркеров *ITGB3* (T1565C) в группе обследованных больных ишемической болезнью сердца

Большинство обследованных больных (61%) являлись носителями генотипа Т/Т, который не ассоциируется с повышением активности тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa. Было установлено также, что наличие С-аллеля, носительство которого ассоциировано с развитием инфаркта миокарда в возрасте до 60 лет и гиперагрегацией тромбоцитов, в гетерозиготном

состоянии (Т/С) выявлено у 37%, а в гомозиготном (С/С) – у 2% обследованных больных [206]. Таким образом, лишь у 2% обследованных больных, выявленное носительство генетических маркеров, ассоциированных с гиперагрегацией тромбоцитов и, следовательно, низкой чувствительностью к препаратам ацетилсалициловой кислоты, могли быть признаны клинически значимыми (рисунок 22).

5.2. Полиморфные варианты генов факторов свёртывания крови и фолатного обмена и возобновление стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации

Предотвращение интракоронарных осложнений после ЧКВ является одним из актуальных направлений генетической эпидемиологии. Исследования по выявлению генетических предикторов развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств, такие как GENDER (Genetic Determinants of Restenosis), CAPARES (Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study), RESEARCH, ISAR-STEREO-2 (Strut thickness effect on restenosis outcome), позволили обнаружить ряд генетических вариантов, ассоциированных с развитием рестеноза и тромбоза внутри стента. К их числу относятся варианты генов регуляторов клеточного цикла (*CCNB1*, *p27kip1*, *eNOS*, *MIR-146a*, *TP53*), индукторов воспаления (*IL1B*, *IL1RN*, *IL8*, *IL18*, *TNF α* , *CD18*, *CD14*, *ICAM1*, *CX37*), окислительного стресса (*RAGE*, *eNOS*, *HO1*), системы гемостаза (*FV*, *FGB*, *GPX1*, *PAI1*, *P2RY12*), регуляторов обменных процессов (*ALOX5AP*, *VDR*, *ESR1*, *MTHFR*, *ADIPOQ*, *UPC3*, *FBG*, *MMP12*, *ACE*, *AGTR1*) и эпигенетических регуляторов экспрессии генов (*KAT2B*) [65].

Наиболее хорошо изучено влияние гена *SERPINE1* на развитие рестеноза внутри стента, хотя результаты этих исследований не всегда сопоставимы.

Например, изучение роли данного гена в развитии позднего рестеноза внутри стента у курящих и некурящих пациентов позволило сделать вывод о том, что факт курения у носителей генотипа 5G/5G способствует значительному повышению риска развития позднего рестеноза внутри стента; генотип 4G/5G, напротив, снижает этот риск до уровня некурящих пациентов [162].

По мнению других авторов, ассоциация между носительством генотипа 4G/5G гена *SERPINE1* (PAI-1) и развитием РВС и ТВС отсутствует [52]. Сомнения на этот счёт связаны с информацией, свидетельствующей о роли белка PAI-1 в развитии РВС и позволяющей учитывать оценку активности данного фермента в расчёте риска развития указанного осложнения [117], заставляет усомниться в отсутствии влияния его гена. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты другого исследования, в котором было установлено, что у носителей генотипов 4G/5G и 5G/5G гена *SERPINE1* в иранской популяции риск развития РВС повышен [37].

Поскольку развитие осложнений после ЧКВ — рестеноза и тромбоза внутри стента, которые чаще всего являются причинами возобновления клиники ИБС, протекают с участием компонентов системы гемостаза и элементов стенки атеросклеротически изменённого сосуда, в нашем исследовании были проанализированы частоты носительства вариантов генов, роль которых в указанных процессах обсуждается в настоящее время наиболее активно.

Результаты анализа генетических вариантов приведены в Таблице 39. Статистически значимые результаты выявлены только для полиморфного маркера G103T (Val34Leu) гена *F13A1* (фактора свертывания крови XIII, субъединицы A1). Частота генотипа V/V у пациентов с возобновлением стенокардии после вмешательства была выше, чем у пациентов без возобновления: 0,700 и 0,400, соответственно ($\chi^2 = 7,78$; $p = 0,020$). При этом генотип V/V проявил себя как фактор риска рецидива стенокардии, о чём свидетельствует значение ОШ = 3,50

(95%ДИ 1,37 – 8,93). Напротив, частота аллеля L у больных с возобновлением клиники ИБС была ниже, чем у лиц без рецидивов стенокардии: 0,167 и 0,375, соответственно ($p = 0,014$). У обследованных нами пациентов носительство аллеля L являлось своего рода защитным фактором, поскольку ассоциировалось с меньшей вероятностью возобновления стенокардии после ЧКВ: ОШ = 0,33 (95%ДИ 0,15 – 0,72)[11].

Таблица 39 – Распределение генотипов и аллелей в обследованных выборках больных ишемической болезнью сердца

Полиморфный маркер	Генотип, аллель	Частота генотипа, аллеля (число носителей)		χ^2	p	ОШ	
		Без возобновления стенокардии, $n = 60$	С возобновлением стенокардии, $n = 30$			Значение	ДИ 95%
<i>F13A1</i> Val34Leu	Val/Val	0,400 (24)	0,700 (21)	7,78	0,02	3,50	1,37 – 8,93
	Val/Leu	0,450 (27)	0,267 (8)			0,44	0,17 – 1,16
	Leu/Leu	0,150 (9)	0,033 (1)			0,20	0,02 – 1,62
	Val	0,625 (75)	0,833 (50)	8,18	0,004	3,00	1,38 – 6,50
	Leu	0,375 (45)	0,167 (10)			0,33	0,15 – 0,72

Примечание: *F13* – ген фибринстабилизирующего фактора крови (XIII).

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что обследованные группы различаются только по распределению вариантов V34L гена XIII фактора. Известно, что данный вариант возникает в результате

однонуклеотидной замены V34L в гене, кодирующем A1-субъединицу фактора свертывания крови XIII, благодаря чему происходит замещение валина на лейцин в позиции 34 белкового продукта гена (Val34Leu). Это приводит к снижению прокоагулянтного эффекта фактора XIII, трансклутаминазные эффекты которого проявляются лишь в его активной форме (фактор XIIIa), образующейся путем частичного протеолиза A-субъединицы под действием тромбина с высвобождением «пептида активации» (AP — activation peptide) на последней стадии коагуляционного каскада.

Полученные нами данные, демонстрирующие повышенную частоту носительства генотипа V/V в группе больных с рецидивами стенокардии после ЧКВ, а также повышенную частоту носительства аллеля L в группе благоприятного течения послеоперационного периода, согласуются с результатами исследования Gemmati D. et al. (2007) [83]. В данном исследовании было установлено, что частота развития неблагоприятных событий после первичной ЧКВ при ИМ в группе носителей генотипа V/V была в 2 раза выше по сравнению с группой без осложнений. Напротив, среди больных с благоприятным течением послеоперационного периода выше оказалась частота варианта L, который, по мнению авторов, способствует повышению выживаемости больных после ИМ [83].

Известно, что для активации формы Leu34Leu фактора XIII необходимо воздействие меньших доз тромбина, но с более высокой скоростью, чем для «нормальной» формы прокоагулянта Val34Val [36]. Установлено также, что вследствие этой аминокислотной замены происходит изменение кинетики образования и структуры фибринового сгустка, о чём свидетельствуют результаты тромбозластографии и электронной микроскопии [36;176]. Недавно опубликованные данные свидетельствуют также и о том, что увеличение фибринолитической активности фактора XIII связано со способностью замены

V34L влиять на формирование поперечных сшивок (cross-linking) при формировании прижизненного фибринового сгустка у мышей [73].

Однако, несмотря на то, что в литературе имеется немало данных о протективном действии варианта 34Leu как для артериальных, так и для венозных тромбозов, пока нет единого мнения о роли полиморфизма Val34Leu фактора XIII в развитии тромботических осложнений [20]. В частности, необъяснимым до сих пор остаётся факт высокой трансглутаминазной активности фактора XIII у больных ИМ [55].

Опубликованные по результатам исследования GENDER данные свидетельствуют о том, что Leiden-полиморфизм гена фактора V (1691 G->A), хорошо известный как фактор риска венозных тромбозов, способен даже уменьшить риск развития РВС [213]. В связи с этим было высказано предположение о том, что влияние указанного полиморфного варианта на снижение риска развития РВС может быть связано с наличием не связанных с гемостазом эффектов у протеина С, активность которого возрастает у носителей мутации FV Leiden [166].

Результаты исследований отечественных учёных А.А. Дашковой и Г.А. Чумаковой [19] демонстрируют наличие ассоциативной связи носительства определённых вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла с развитием РВС у пациентов с ИБС после ЧКВ. В частности, было установлено, что носительство генотипа G/A и аллеля А гена *F2* (G20210A), генотипа G/A и аллеля А гена *F5* (Arg506Gln), генотипа 4G/4G и аллеля 4G гена *SERPINE1* (4G(-6755)G), а также аллеля Т гена *MTHFR* (C677T) у мужчин, подвергшихся ангиопластике со стентированием коронарных артерий стентами без лекарственного покрытия, возрастает риск развития РВС в течение первого года после эндоваскулярного вмешательства [19]. Однако в рамках данного исследования подобной ассоциативной связи между возобновлением стенокардии после

реваскуляризации и носительством вышеуказанных генетических маркеров обнаружено не было.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что среди многочисленных причин рецидивов стенокардии следует рассматривать и генетические особенности индивидуума. Генетическая предрасположенность к возобновлению клинических проявлений ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации обусловлена как наличием мутаций в генах, кодирующих образование факторов свёртывания и определяющих их функциональную активность, так и с отсутствием полиморфных вариантов генов, обладающих защитным эффектом, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этой области.

Глава 6. Клинические случаи развития рестеноза внутри стента после эндоваскулярной реваскуляризации у больного сахарным диабетом 2 типа

6.1. Описание клинического случая

2010г. Пациент Ч., 70 лет, обратился в консультативный центр с клиническими проявлениями стенокардии напряжения II ФК, возобновившейся спустя 9 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации правой коронарной артерии (ПКА; 1 стент).

Из анамнеза известно, что пациент боле 10 лет страдал гипертонической болезнью, около 7 лет СД 2 типа и не принимал никаких сахароснижающих препаратов, также более 15 лет он страдал подагрой и более 40 лет язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В течение всего периода после вмешательства (9 месяцев) он ежедневно принимал рекомендованные препараты: Клопидогрель 75 мг, препарат АСК 50 мг, Бисопролол 2,5 мг и Аторвастатин 20 мг.

Кроме того, в 2008 году пациент перенёс высокочастотную криодеструкцию в области перешейка правого предсердия по поводу пароксизмальной формы фибрилляции-трепетания предсердий. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования нарушений ритма и проводимости, а также ишемических изменений на момент обращения у пациента не было. Результат пробы с физической нагрузкой (стрессЭхоКГ) отрицательный. Пациенту было рекомендовано продолжить приём рекомендованных препаратов, а также контроль артериального давления, веса, липидного спектра крови и уровня гликемии. Также были даны рекомендации по физической активности.

2011г. Спустя год пациент обратился вновь по причине эпизода загрудинной боли, которая сопровождалась кратковременной потерей сознания. Из предоставленной медицинской документации следовало, что 11 месяцев назад

пациент перенёс острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой мозговой артерии, обусловленное наличием критического стеноза устья правой внутренней сонной артерии нестабильной бляшкой (81%), по поводу чего была проведена эверсионная каротидная эндартериэктомия справа.

В ходе амбулаторного обследования в биохимическом анализе крови выявлено наличие гипергликемии натощак (глюкоза – 7,2 ммоль/л), дислипидемии (ЛПНП – 2,3 ммоль/л), гиперлептинемии (лептин – 13,1 нг/мл) и гиперурикемии (мочевая кислота – 491,3 мкмоль/л). Также было отмечено повышение уровня фибриногена в крови до 4,2 г/л, а в общем анализе крови наличие эозинофилии (6,5%).

Было проведено исследование состояния гемостаза: коагулологическое исследование (таблица 40), агрегатометрия (таблица 41), оценка внутрисосудистой активации тромбоцитов (таблица 42), ТГТ в двух модификациях (таблица 43.1 и 43.2) и генетическое тестирование (таблица 44).

Таблица 40 – Коагулограмма

Показатель	Референсный интервал	Пациент Ч.
Индекс АПТВ	0,8 – 1,1	0,95
Фактор VIII,%	58 – 180	183
Активность фактора Виллебранда, %	54 – 153	155
Протромбиновый тест по Квику, %	84 – 114	95
Концентрация фибриногена, г/л	1,8 – 4,0	3,14
Тромбиновое время, сек	10 – 20	14.9
Антитромбин III, %	80 – 120	75

Заключение: Выявлено повышение активности ФVIII и ФW, а также снижение активности антитромбина.

Таблица 41 – Результаты агрегатометрии

Количество тромбоцитов: $240 \cdot 10^9/\text{л}$

Агрегирующие агенты	Показатели агрегатограммы		Референсный интервал	Результаты исследования
АДФ $1 \cdot 10^{-6}$ М	Лат. период(сек.)		12 – 23	4
	Скор. на 30-й сек. (%/мин)		10 – 27	17,8
	Макс. амплитуда-МА(%)		8 – 25	10,2
	Время достижения МА (сек.)		19 – 137	46
АДФ $5 \cdot 10^{-6}$ М	I волна	Лат. период (сек.)	2 – 12	3
		Скор. на 30-й сек. (%/мин)	22 – 48	45,9
		Макс. амплитуда-МА ₁ (%)	24 – 38	23,8
		Время достижения МА ₁ (сек.)	33 – 65	28
	II волна	Скор. на 30-й сек. (%/мин)	13 – 29	23,5
		Макс. амплитуда-МА ₂ (%)	9 – 27	13,1
		Время достижения МА ₂ (сек.)	31 – 141	29
Ристомицин 1,0 мг/кг	I волна	Лат. период (сек)	2 – 16	3
		Скор. на 30-й сек (%/мин)	11 – 30	59,5
		Макс. амплитуда-МА ₁ (%)	23 – 38	24,2
		Время достижения МА ₁ (сек.)	64 – 130	23
	II волна	Скор. на 30-й сек (%/мин)	14 – 44	0,1
		Макс. амплитуда-МА ₂ (%)	28 – 57	33,2
		Время достижения МА ₂ (сек.)	84 – 149	79
Коллаген (оптимальная суспензия)	Лат. период(сек.)		88 – 170	150
	Скор. на 30-й сек (%/мин)		8 – 26	2,3
	Макс. амплитуда-МА(%)		32 – 55	6,1
	Время достижения МА (сек.)		144 – 292	173

Заключение: Значительно снижена агрегация тромбоцитов с коллагеном.

Таблица 42 – Результаты оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов

Показатели		Референсный интервал	Пациент Ч.
Различные формы тромбоцитов	Дискоциты, %	74,7 – 86,3	70,5
	Дискоэхиноциты, %	12,4 – 22,8	27,0
	Сфероциты, %	0 – 1,9	2,0
	Сфероэхиноциты, %	0,26 – 1,6	0,5
Доля активных форм тромбоцитов, %		13,7 – 25,3	29,5
Доля тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %		4,9 – 8,5	11,8
Доля малых агрегатов (по 2-3 тромбоцита)	На 100 свободных тромбоцитов	2,3 – 4,3	5,8
Доля средних и больших агрегатов (по 4 и более тромбоцитов)		0 – 0,23	0,4

Заключение: Значительное увеличение доли активных форм тромбоцитов и тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты.

Таблица 43.1 – Показатели теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме

Показатели ТГТ	Референсный интервал	Пациент Ч.
LT, мин	16 ± 1,5	18
ttPeak, мин	27 ± 1,5	34,33
ETP, нМ·мин	1900 ± 85	2414
Peak, нМ	134 ± 9,5	125,7
VI, нМ/мин	13 ± 2,0	7,7

Заключение: На фоне приёма двойной антиагрегантной терапии у пациента сохраняется высокая интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, несмотря на значительное снижение скорости его образования.

Таблица 43.2 – Показатели теста генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме

Показатели	Референсный интервал	Пациент Ч.
LT, мин	2,6 ± 0,2	3,1
LT с rh-ТМ, мин	2,5 ± 0,2	2,8
Снижение LT, %	2,2 ± 4,6	10,7
ETP, нМ·мин	1740 ± 109	576
ETP с rh-ТМ, нМ·мин	922 ± 154	572
Снижение ETP, %	47,8 ± 6,7	0,7
Peak, нМ	279 ± 26,5	80,9
Peak с rh-ТМ, нМ	180 ± 30	110,3
Снижение Peak, %	37,2 ± 6,0	- 36,4
ttPeak, мин	6,1 ± 0,5	6,8
ttPeak с rh-ТМ, мин	5,2 ± 0,3	5,1
Снижение ttPeak, %	13,1 ± 4,0	24,6
VI, нМ/мин	92,4 ± 18,0	22,0
VI с rh-ТМ, нМ/мин	74,3 ± 17,2	47,1
Снижение V, %	20,2 ± 6,8	- 114,5

Заключение: У пациента выявлено снижение интенсивности не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза и скорости его образования, а также уменьшение активности системы протеина С.

Таблица 44 – Результаты генетического исследования

№	Ген	Полиморфный маркер	Генотипы, выявленные у пациента Ч.
1	<i>F1 (FGB)</i>	G(-455)A	GA
2	<i>F2</i>	G20210A	GG
3	<i>F5</i>	G1691A	GG
4	<i>F5</i>	H1299R	HR
5	<i>F13A1</i>	V34L	VV
6	<i>SERPINE1</i>	5G(-675)4G	4G/5G
7	<i>ITGB3</i>	T1565C	TT
8	<i>MTHFR</i>	C677T	CT
9	<i>MTHFR</i>	A1298C	AA

Заключение: Выявлено наличие полиморфных вариантов генов фибриногена (*F1*), фактора V (*F5*), ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1*), фибринстабилизирующего фактора (*F13*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*).

При проведении суточного ЭКГ-мониторирования зарегистрировано наличие депрессии сегмента ST ниже изолинии до 0,6 мм. По результатам ЭхоКГ выявлено наличие ранее отсутствующих зон акинезии в области нижней стенки левого желудочка и задней части межжелудочковой перегородки. Проба с физической нагрузкой (СтрессЭхоКГ) положительная по ЭхоКГ признакам: после нагрузки зафиксировано появление акинезии 4-х сегментов в бассейне ПКА. Рекомендовано проведение КАГ.

12.01.2012 г. Коронароангиография: Ствол ЛКА без гемодинамически значимых стенозов. ПМЖА и ОА – признаки атеросклеротического поражения без значимого стенозирования. ПКА – рестеноз внутри стента 65%. Выполнено стентирование ПКА – имплантирован «стенн в стенн» (1 стенн с лекарственным покрытием 2-го поколения).

Терапия была дополнена таблетированным сахароснижающим препаратом из группы бигуанидов (Метформин).

2012 г. Через 6 месяцев после повторной эндоваскулярной реваскуляризации пациент был обследован в амбулаторных условиях. Результат СтрессЭхоКГ сомнительный. По результатам суточного ЭКГ+АД-мониторирования было установлено, что появление дискомфорта в грудной клетке связано с повышением АД до 170 и 90 мм.рт.ст. как в покое, так и при физической нагрузке. Была проведена коррекция (усиление) антигипертензивной терапии, рекомендовано продолжить контроль АД, уровня гликемии и липидного спектра крови, а также снижение массы тела, поскольку ИМТ на момент осмотра составлял 27 кг/м².

2013 г. Было проведено исследование гемостаза в плановом порядке: выполнена коагулограмма (таблица 45), проведена агрегатометрия (таблица 46), оценена внутрисосудистая активация тромбоцитов (таблица 47) и выполнен тест генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме (таблица 48).

Таблица 45 – Коагулограмма

Показатель	Референсный интервал	Пациент Ч.
Индекс АПТВ	0,8 – 1,1	0,9
Фактор VIII, %	58 – 180	183%
Активность фактора Виллебранда, %	54 – 153	201%
Протромбиновый тест по Квику, %	84 – 114	110%
Концентрация фибриногена, г/л	1,8 – 4,0	2,48
Тромбиновое время, сек	10 – 20	15,8
Антитромбин III, %	80 – 120	68%

Заключение: Сохраняется повышенная активность фактора VIII, фактора Виллебранда и снижение активности антитромбина.

Таблица 46 – Результаты агрегатометрии

Количество тромбоцитов: $237 \cdot 10^9/\text{л}$

Агрегирующие агенты	Показатели агрегатограммы		Референсный интервал	Результаты исследования
АДФ $1 \cdot 10^{-6}$ М	Лат. период(сек.)		12 – 23	4
	Скор. на 30-й сек (%/мин)		10 – 27	19,3
	Макс. амплитуда-МА(%)		8 – 25	11,5
	Время достижения МА (сек.)		19 – 137	45
АДФ $5 \cdot 10^{-6}$ М	I волна	2 – 12	2 – 12	1
		22 – 48	22 – 48	53,4
		24 – 38	24 – 38	25,4
		33 – 65	33 – 65	27
	II волна	13 – 29	13 – 29	43,9
		9 – 27	9 – 27	26,9
		31 – 141	31 – 141	44
Ристомидин 1,0 мг/кг	I волна	2 – 16	2 – 16	4
		11 – 30	11 – 30	47,4
		23 – 38	23 – 38	33,4
		64 – 130	64 – 130	40
	II волна	14 – 44	14 – 44	7,3
		28 – 57	28 – 57	41,8
		84 – 149	84 – 149	170
Коллаген (оптимальная суспензия)	Лат. период(сек.)		88 – 170	113
	Скор. На 30-й сек. (%/мин)		8 – 26	4,6
	Макс. амплитуда-МА(%)		32 – 55	5,9
	Время достижения МА (сек.)		144 – 292	159
Арахидоновая кислота, 0,5 мМоль	Скорость на 30-й сек (%/мин)		12 – 23	1,4
	Макс. амплитуда-МА(%)		10 – 27	2,8

Заключение: Агрегация тромбоцитов при записи с коллагеном значительно снижена; при записи с арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов отсутствует.

Таблица 47 – Результаты оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов.

Показатели		Референсный интервал	Пациент Ч.
Различные формы тромбоцитов	Дискоциты, %	74,7 – 86,3	71,5
	Дискоэхиноциты, %	12,4 – 22,8	27,0
	Сфероциты, %	0 – 1,9	0
	Сферозхиноциты, %	0,26 – 1,6	1,5
Доля активных форм тромбоцитов, %		13,7 – 25,3	28,5
Доля тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, %		4,9 – 8,5	10,87
Доля малых агрегатов (по 2-3 тромбоцита)	На 100 свободных тромбоцитов	2,3 – 4,3	5,2
Доля средних и больших агрегатов (по 4 и более тромбоцитов)		0 – 0,23	0,2

Заключение: Доли активных форм тромбоцитов и тромбоцитов, вовлечённых в агрегаты, значительно увеличены, что свидетельствует о высоком риске тромбообразования.

Таблица 48 – Показатели теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме

Показатели ТГТ	Референсный интервал	Пациент Ч.
LT, мин	16 ± 1,5	9
ttPeak, мин	27 ± 1,5	22,6
ETP, нМ·мин	1900 ± 85	2023,0
Peak, нМ	134 ± 9,5	115,6
VI, нМ/мин	13 ± 2,0	8,5

Заключение: Интенсивность связанного с тромбоцитами тромбиногенеза повышена; скорость образования тромбина снижена.

В 2015 году было выявлено снижение активности ФVIII (131%) и ФВ (125%), а также увеличение активности антитромбина (85,3%), достигших нормальных значений.

В ходе динамического наблюдения за больным отмечена нормализация липидного спектра крови, гликемии (максимальные значения натощак 7,0 ммоль/л; постпрандиальные – 8,4 ммоль/л), при значениях гликированного гемоглобина не более 6,1%.

СтрессЭхоКГ исследование проводилось ежегодно с отрицательным результатом. При этом отмечалось наличие средней толерантности к физическим нагрузкам и гипертензивной реакции на нагрузку, несмотря на подобранную для обычного режима антигипертензивную терапию.

В январе 2016 года пациент был госпитализирован с клиникой преходящего нарушения мозгового кровообращения. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования нарушения сердечного ритма отсутствовали. В амбулаторных условиях было проведено исследование гемостаза. На фоне проводимой антиагрегантной терапии по-прежнему было отмечено значительное снижение индуцированной агрегации с арахидоновой кислотой (0,5 ммоль) и коллагеном (оптимальная суспензия).

По результатам ТГТ, выполненного в бедной тромбоцитами плазме (таблица 49), было отмечено прогрессирование APC-резистентности, которая заключалась в уменьшении процента снижения ETP и Peak после добавления rh-TM по сравнению с результатами ТГТ, проведённого в 2011 году.

Таблица 49 – Результаты сравнительной оценки показателей теста генерации тромбина в бедной тромбоцитами плазме

Показатели	Референсный интервал	Пациент Ч. (2011 г.)	Пациент Ч. (2016 г.)
LT, мин	2,6 ± 0,2	3,1	2,5
LT с rh-ТМ, мин	2,5 ± 0,2	2,8	2,6
Снижение LT, %	2,2 ± 4,6	10,7	- 4,2
ETP, нМ·мин	1740 ± 109	576	2373,5
ETP с rh-ТМ, нМ·мин	922 ± 154	572	2019,0
Снижение ETP, %	47,8 ± 6,7	0,7	14,9
Peak, нМ	279 ± 26,5	80,9	376,7
Peak с rh-ТМ, нМ	180 ± 30	110,3	344,0
Снижение Peak, %	37,2 ± 6,0	- 36,4	8,7
ttPeak, мин	6,1 ± 0,5	6,8	4,8
ttPeak с rh-ТМ, мин	5,2 ± 0,3	5,1	4,8
Снижение ttPeak, %	13,1 ± 4,0	24,6	0
VI, нМ/мин	92,4 ± 18,0	22,0	163,8
VI с rh-ТМ, нМ/мин	74,3 ± 17,2	47,1	156,4
Снижение V, %	20,2 ± 6,8	- 114,5	4,53

Заключение: У пациента Ч. отмечается усиление не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза на фоне сохраняющегося дефицита активности системы протеина С.

Дополнительно к проводимой терапии пациенту был назначен препарат из группы новых оральных антикоагулянтов.

6.2. Комментарии к клиническому случаю

Сочетание ИБС и СД 2 типа представляет собой большую проблему для клиницистов различных специальностей, поскольку наличие синергизма между этими патологическими состояниями не только не вызывает сомнения, но и требует особого внимания к пациентам, страдающим данными заболеваниями [6].

Дебютом заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациента Ч. явились нарушения сердечного ритма в виде фибрилляции и трепетания предсердий. В основе возникновения данного вида аритмий, как известно, лежат структурно-функциональные изменения, приводящие к появлению эктопических очагов возбуждения и нарушению распространения электрических импульсов по миокарду. Однако механизмы развития данного вида аритмий до конца пока не изучены. По-прежнему внимание исследователей сосредоточено на изучении роли местной активации РААС, кальциевых каналов кардиомиоцитов и натрийуретического пептида, фиброза и других факторов. Огромное внимание в последние годы также сосредоточено на тромбине, который благодаря своей многофункциональности рассматривается в качестве одной из возможных причин развития фибрилляции предсердий [100]. Наряду с аритмогенными эффектами тромбина, о которых на данный момент известно немало, рассматривается возможность усиления тромбиногенеза под влиянием самой фибрилляции-трепетания предсердий [139], способствуя, таким образом, формированию порочного круга.

В самом начале наблюдения у данного пациента были выявлены нарушения гемостаза, обусловленные усилением связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, характеризующего тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, несмотря на проводимую двойную антиагрегантную терапию. Параллельно с этим у него было выявлено усиление не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, отражающего

преимущественно состояние плазменно-коагуляционного звена гемостаза, и признаков снижения активности системы протеина С. Кроме того, на тот момент у пациента было отмечено усиление активности ФVIII и ФВ, а также уменьшение активности антитромбина. Следовательно, несмотря на проводимую антитромботическую терапию у пациента сохранялись признаки повышения протромбогенного потенциала крови на фоне снижения активности естественных антикоагулянтных факторов (антитромбина и системы протеина С), что делало необходимым назначение антикоагулянтных препаратов даже в случае отсутствия указаний в анамнезе на пароксизмальную форму фибрилляции-трепетания предсердий и острого нарушения мозгового кровообращения, обусловленного критическим стенозом устья правой внутренней сонной артерии.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента также был связан с длительным стажем сахарного диабета 2 типа [15]. Это, как известно, связано не только с усилением атерогенеза на фоне нарушений углеводного обмена, но и грубыми нарушениями в системе гемостаза, приводящими к развитию тромботических осложнений. Усиление тромбообразования у больных сахарным диабетом связано с активацией как тромбоцитарно-сосудистого, так и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза, а также со снижением активности антикоагулянтных факторов и фибринолиза. Повышению агрегационной активности тромбоцитов, как известно, способствуют сложные биохимические изменения, развитие окислительного стресса и усугубление эндотелиальной дисфункцией. Наряду с этим происходит повышение активности протромбогенных факторов: фактора VIII, фактора Виллебранда, тканевого фактора, интерлейкина-6 и γ -интерферона. Тромбообразованию также способствует снижение фибринолитической активности плазмы, сопровождающееся увеличением активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), а также усиление образования микрочастиц в результате апоптоза таких клеток, как эндотелиоциты, тромбоциты, эритроциты [25].

Одной из причин усиления синтеза тромбосана A₂ — мощного индуктора агрегации тромбоцитов, у больных сахарным диабетом 2 типа, является, как известно, гипергликемия, которая кроме этого способствует неферментативному гликозилированию белков на поверхности мембран тромбоцитов, усиливая таким образом их агрегационную способность [68;93]. Известно также, что инсулинрезистентность приводит к усилению агрегационной способности тромбоцитов и гиперкоагуляции [78], при этом сам инсулин, напротив, уменьшает реактивность тромбоцитов, вызывая инактивацию рецепторов P2Y₁₂ [75], но степень его влияния на гемостаз зависит от уровня гликемии [226].

Известно также, что и гипогликемия способна вызывать нарушения в системе гемостаза, приводящие к усилению тромбообразования. В частности, было установлено, что в условиях экспериментальной инсулин-индуцированной гипогликемии на фоне сахарного диабета 1 типа происходит усиление агрегационной активности тромбоцитов, образования тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов и продукции растворимого P-селектина, а также повышение активности фактора VIII и PAI-1, зависящих не столько от уровня инсулина крови, сколько от степени гипогликемии. Гипогликемия также приводит к усилению секреции вазопрессина и адреналина, благодаря чему оказывает и прямое, и опосредованное воздействие на гемостаз. Кроме того, она способствует повышению чувствительности тромбоцитов к адреналину, вызывая усиление агрегационной способности тромбоцитов [92;202].

Хорошо известно, что инсулин способен повышать активность PAI-1, наряду с такими индукторами активации данного фермента, как провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты [105]. В результате повышения активности PAI-1, известного в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений при СД [14], происходит снижение фибринолитической активности плазмы крови. Было также установлено, что активность данного фермента возрастает под влиянием кетоновых тел, образование которых усиливается при СД [161].

Наряду с этим, существует ряд факторов, известные эффекты которых и последствия их активации трудно сопоставить. Так, например, в результате нескольких исследований было установлено, что повышение активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) у больных СД парадоксальным образом способствует повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на ожидаемое усиление фибринолиза [105].

Наряду с этим стало известно, что гипогликемия способствует усилению экспрессии CD40-CD40L, благодаря чему создаются условия для прогрессирования и дестабилизации атеротромботических изменений в сосудах больных СД [24;226].

Выявленные у обсуждаемого пациента нарушения в системе гемостаза обусловлены также наличием у него признаков снижения активности протеина С – одного из основных физиологических антикоагулянтов, ограничивающих образование тромбина. Об этом свидетельствовало уменьшение ЕТР при добавлении rh-TM менее чем на 23%, и Peak thrombin менее чем на 15% при оценке не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, что расценивалось нами как недостаточная чувствительность системы гемостаза к тромбомодулину, среди причин которой может рассматриваться APC-резистентность (врождённая либо приобретённая). Прогрессирующее уменьшение этих показателей в ходе динамического наблюдения было расценено нами, как повышение риска развития не только тромбоэмболических осложнений, но и РВС и прогрессирования атеросклероза в неоперированных ранее коронарных артериях.

Кроме того, у данного пациента наряду с избыточной массой тела было выявлено неличие гиперлептинемии, роль которой в развитии РВС считается доказанной [184]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что лептин не только приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и mTOR, способствуя, таким образом, миграции и пролиферации ГМК, но и вызывает повышение агрегационной активности тромбоцитов, индукцию

воспаления и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Гиперлептемию принято рассматривать в качестве одной из причин недостаточной эффективности лекарственного покрытия стентов, содержащих рапамицин, у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [157].

Генетическое исследование позволило выявить наличие у пациента Ч. сразу пяти предикторов развития осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации. Было установлено наличие у него полиморфных вариантов генов фибриногена (*F1* (G(-455)A); генотип GA), фактора V (*F5* (H1299R); генотип HR), фибринстабилизирующего фактора (*F13A1* (V34L); генотип VV) ингибитора активатора плазминогена (*SERPINE1* (5G(-675)4G); генотип 4G/5G) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* (C677T); генотип CT), о роли которых в развитии РВС, выявленного у данного пациента, хорошо известно [65].

Таким образом, анализ результатов обследования показал, что высокий риск развития РВС у данного пациента был обусловлен наличием генетической предрасположенности и сопутствующей патологии, наиболее важной из которой являлся сахарный диабет 2 типа и ожирение, сопровождаемое гиперлептемией, а также нарушениями в системе гемостаза, в том числе и связанные со снижением активности системы протеина С.

Заключение.

Эра эндоваскулярных вмешательств открыла новые возможности для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенное место среди которых, в виду высокой частоты возникновения и опасности для жизни пациента, занимает ИБС. Несмотря на несомненные успехи в лечении ИБС с помощью эндоваскулярной реваскуляризации, возникающие после вмешательства осложнения в ряде случаев не только снижают эффективность самой процедуры, но и ставят под угрозу жизнь больного. Появление в последние годы новых направлений по изучению различных аспектов связанных с ЧКВ осложнений позволило существенно улучшить прогноз после реваскуляризации. Однако проблема остаётся далёкой от окончательного решения и прежде всего потому, что большинство многоцентровых исследований даёт лишь представление об основных тенденциях в популяции, не всегда подходящих в конкретном клиническом случае, а фундаментальные исследования – о частных процессах, которые не могут быть в полной мере экстраполированы на человека.

Проведённое исследование, несмотря на сравнительно небольшую выборку (всего было обследовано 317 человек, 235 из которых больные ИБС), ставило перед собой задачи максимально приблизить полученные результаты к практическому применению в конкретных клинических ситуациях. Основной целью являлась многоплановая оценка различных факторов, которые по результатам экспериментальных и клинических исследований других авторов потенциально могли бы повлиять на прогноз развития неблагоприятных событий после ЧКВ. Были проанализированы результаты клинических и лабораторных исследований, наиболее значимыми из которых являлись показатели, характеризующие состояние гемостаза, генетического статуса, а также результаты КАГ и стрессЭхоКГ. Основной акцент был сделан на роли гемостаза в процессах, приводящих к возобновлению стенокардии после реваскуляризации миокарда,

поскольку именно эта система имеет прямое отношение к основному морфологическому субстрату ИБС — атеротромбозу с одной стороны, и реакциям сосудистой стенки на эндоваскулярное вмешательство с другой стороны. Кроме того, ни одна из систем не подвергается такому интенсивному медикаментозному воздействию антитромботическими препаратами, недостаточная эффективность которых рассматривается в качестве одной из причин рецидива заболевания после ЧКВ.

В исследовании были использованы инновационные методы интегральной оценки гемостаза — тест генерации тромбина, позволяющий создать *in vitro* условия для образования тромбина и оценить потенциальную готовность плазмы его синтезировать, и искусственные нейронные сети заданной архитектуры, дающие возможность математического моделирования влияний системы гемостаза на клиническое течение заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации.

Анализ показателей тромбограмм ТГТ у практически здоровых лиц показал, что даже при отсутствии клинических проявлений, характерных для патологии гемостаза, может быть обнаружен скрытый дисбаланс в данной системе. Об этом, как выяснилось, может свидетельствовать уменьшение количественных показателей, традиционно характеризующих чувствительность к rh-TM, и замедление скорости образования тромбина, а также изменение других временных показателей ТГТ (LT и ttPeak) при добавлении в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM), что прежде не учитывалось другими исследователями. Варианты изменения LT в виде его увеличения, укорочения и отсутствия изменений при добавлении rh-TM в одну из параллельных постановок ТГТ, впервые выявленные при анализе тромбограмм у здоровых людей, безусловно, являются в большей мере лабораторным феноменом. Однако тот факт, что отсутствие реакции LT на rh-TM и его удлинение сопровождалось большими пиковыми концентрациями тромбина,

увеличением скорости его образования и уменьшением времени достижения пиковых концентраций, позволил впоследствии использовать выявленную закономерность для расчёта риска возобновления стенокардии после реваскуляризации у больных ИБС.

Кроме того, детальный анализ variability показателей тромбограмм в данной модификации ТГТ, выполненный у больных ИБС, позволили сделать вывод о том, что одной из причин обнаруженного феномена является наличие у них сахарного диабета 2 типа. Кроме того, анализ клинического случая рецидива стенокардии после вмешательства у больного сахарным диабетом 2 типа также позволил удостовериться в прогностической ценности данного показателя ТГТ.

В ходе исследования также проводился поиск чувствительных к действию антиагрегантных препаратов лабораторных тестов, поскольку представление о снижении риска развития осложнений после эндоваскулярных вмешательств неразрывно связано с возможностью мониторинга антитромботической терапии. В ходе сравнительной оценки рутинных коагулологических тестов, показателей индуцированной агрегации и внутрисосудистой активации тромбоцитов, а также ТГТ в бедной и богатой тромбоцитами плазме было установлено, что под воздействием двойной антиагрегантной терапии происходит изменение показателей ТГТ в богатой тромбоцитами плазме, отражающих вклад тромбоцитов в образование тромбина.

Представление о том, что оценка интенсивности связанного с тромбоцитами тромбиногенеза могла бы обеспечить мониторинг антиагрегантной терапии, основано на современном представлении о том, что повышение активности тромбоцитов сопровождается усилением образованием тромбина на внешней поверхности их мембран. Результаты исследования свидетельствуют о том, что на фоне действия двух антиагрегантных препаратов происходит снижение не только интенсивности связанного с тромбоцитами тромбиногенеза, характеризуемого

снижением эндогенного тромбинового потенциала (ЕТР; $p = 0,0045$) и максимальной концентрации тромбина (РТ; $p = 4 \cdot 10^{-6}$), но и скорости образования самого тромбина (VI; $p = 10^{-8}$). Кроме того, полученные данные существенно расширяют представление о роли антиагрегантных препаратов в профилактике как тромботических, так и не тромботических осложнений после эндоваскулярной реваскуляризации. Одна из причин кроется в многофункциональности тромбина, количество и скорость образования которого, как было установлено, зависит от действия данных препаратов.

Изучение не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза в данном исследовании позволило установить наличие периодов высокого риска тромботических осложнений после ЧКВ и обнаружить одну из причин повышения тромбогенного потенциала крови — снижение активности системы протеина С. Проведённые исследования показали, что после эндоваскулярного вмешательства, несмотря на применение антитромботических препаратов с различным механизмом действия, происходит усиление гемостатического потенциала крови, о чём свидетельствует увеличение количественных показателей ТГТ (ЕТР и Peak thrombin) в постановке с rh-TM у больных ИБС после ЧКВ по отношению к контрольным и к исходным значениям. Наиболее значимым под воздействием rh-TM оказалось уменьшение процента снижения ЕТР, Peak thrombin и ttPeak, что свидетельствовало о вкладе снижения активности системы протеина С в развитие гиперкоагуляции после ЧКВ. Полученные данные с учётом многофункциональности системы протеина С значительно расширяют представление о причинах и возможных путях предотвращения развития как тромботических, так и нетромботических осложнений после эндоваскулярного вмешательства. Вполне возможно, что со временем снижение активности системы протеина С послужит поводом для назначения новых оральных антикоагулянтов.

В рамках данного исследования было также оценено влияние генетических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных

нарушениями в системе гемостаза и развитием атеросклероза (полиморфных вариантов генов *F1*, *F5*, *F2*, *F13*, *SERPINE1*, *ITGB3*, *MTHFR*), на возобновление клиники ИБС после ЧКВ. Частота генотипа V/V у пациентов с осложнениями была выше, чем у пациентов без осложнений: 0,700 и 0,400, соответственно ($\chi^2 = 7,78$; $p = 0,020$). При этом генотип V/V проявил себя как фактор риска развития осложнений, о чём свидетельствует значение ОШ = 3,50 (95%ДИ 1,37 – 8,93). Напротив, частота аллеля L у больных с возобновлением клиники ИБС была ниже, чем у лиц без рецидивов стенокардии: 0,167 и 0,375, соответственно ($p = 0,014$). У обследованных нами пациентов носительство аллеля L являлось своего рода защитным фактором, поскольку ассоциировалось с меньшей вероятностью возобновления стенокардии после ЧКВ: ОШ = 0,33 (95%ДИ 0,15 – 0,72).

К числу инновационных методов, применённых в данном исследовании, относится и математическое моделирование классификатора осложнений после операции на основе данных ТГТ, полученных непосредственно перед операцией, осуществлялось с помощью аппарата нейронных сетей заданной архитектуры. Данная математическая модель была использована для оценки прогностической значимости показателей ТГТ при расчёте риска возобновления стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

В результате проведённых расчётов для каждого больного был получен персональный коэффициент, по которому после выбора порогового значения, можно судить о вероятности возобновления клиники ИБС после эндоваскулярного вмешательства. Установлено, что минимальный риск рецидива ИБС имеется при значениях данного коэффициента от 0,10 до 3,35 (у 43 больного). Напротив, максимальный риск — при значениях данного коэффициента от - 0,02 до - 4,58 (у 23 больных). Все пациенты, госпитализированные в экстренном порядке с острым коронарным синдромом и/или инфарктом миокарда, имели значения данного коэффициента в этом диапазоне. И лишь 2 пациента, имеющие подтверждённый с помощью

стрессЭхоКГ факт возобновления клиники ИБС, имели коэффициенты в диапазоне минимального риска: 0,34 и 0,46.

Особенностью нейросетевой модели является возможность «доучивания» после получения новой информации, включающей как новые наблюдения, так и дополнительные факторы. Применение данного метода для анализа различных результатов обследования больных позволяет прогнозировать возобновление клиники ИБС после вмешательства в каждом конкретном клиническом случае, обеспечивая персональную тактику ведения больного, позволяющую повысить эффективность данного метода лечения ИБС и снизить риск развития осложнений после него.

Таким образом, результаты проведённого исследования, в основе которого лежит изучение роли гемостаза в возобновлении клиники ИБС после ЧКВ, не только дают дополнительные возможности в прогнозировании рецидивов заболевания после эндоваскулярного вмешательства и контроле действия антиагрегантных препаратов, но и открывают новые перспективы в исследованиях в этой области медицины.

Выводы

1. В течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации среди экстракардиальных осложнений преобладали геморрагические, а в течение последующих трёх лет – тромботические осложнения в бассейне брахиоцефальных и периферических артерий.
2. Наибольшая частота возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации отмечалась в течение первого года наблюдения; соотношение нестабильных и стабильных вариантов стенокардии изменялось постепенно от 1:2 до 1:7 в течение всего периода наблюдения.
3. Причиной рецидивов стенокардии в течение первого года после реваскуляризации по результатам повторной коронароангиографии являлось преимущественно сочетание рестеноза и тромбоза внутри стента с прогрессированием атеросклероза в неоперированных артериях.
4. Вероятность возобновления стенокардии в течение четырёх лет после эндоваскулярной реваскуляризации одинакова у больных, подвергшихся чрескожного коронарному вмешательству в экстренном и в плановом порядке.
5. Интенсивность не связанного с тромбоцитами тромбиногенеза у больных ишемической болезнью сердца до эндоваскулярного вмешательства существенно не отличается от такового у практически здоровых людей; у больных ишемической болезнью сердца в раннем послеоперационном периоде, а также спустя 6 и 12 месяцев после эндоваскулярной реваскуляризации отмечается снижение активности системы протеина С и усиление тромбиногенеза.
6. Под воздействием антиагрегантных препаратов происходит угнетение образования связанного с тромбоцитами тромбиногенеза: интенсивности и скорости образования тромбина.

7. Носительство варианта 34V гена *F13A1*, кодирующего A1-субъединицу фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (XIII), у больных ишемической болезнью сердца ассоциируется с возобновлением стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации.
8. Нейросетевая математическая модель позволяет оценить влияния нарушений гемостаза на течение ишемической болезни сердца после эндоваскулярного реваскуляризации.
9. Вероятность возобновления стенокардии в течение первого года после эндоваскулярной реваскуляризации связана с интенсивностью и скоростью образования тромбина до вмешательства и может быть рассчитана с помощью математической модели искусственной нейронной сети.

Практические рекомендации

1. Комплексную оценку состояния гемостаза у больных ИБС следует проводить с помощью теста генерации тромбина как до эндоваскулярного вмешательства, так и после него: через сутки, 6 и 12 месяцев.
2. В стандарты оценки действия антиагрегантной терапии включить проведение теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме, в интерпретации результатов которого акцентировать внимание на изменении интенсивности и скорости образования тромбина как наиболее чувствительных к действию данных препаратов.
3. С целью персонализации рекомендаций по ведению пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации носительство полиморфного маркера гена фибринстабилизирующего фактора свёртывания крови (FXIII) – генотипа VV необходимо рассматривать в качестве критерия высокого риска возобновления стенокардии после вмешательства.

4. Расчёт вероятности возобновления стенокардии после эндоваскулярной реваскуляризации следует проводить с помощью математической нейросетевой модели, основанной на анализе показателей теста генерации тромбина, выполненного в бедной тромбоцитами плазме до вмешательства. В группу с минимальным риском рецидива стенокардии определять больных со значениями полученного с помощью данной модели коэффициента от 0,10 до 3,35, а в группу с максимальным риском – со значениями данного коэффициента от - 0,02 до - 4,58.

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертензия
АДФ	Аденозиндифосфат
АКШ	Аорто-коронарное шунтирование
АТ	Антитромбин
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ГМК	Гладкомышечные клетки
ДИ	Доверительный интервал
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
ИФА	Иммуноферментный анализ
КА	Коэффициент атерогенности
КАГ	Коронароангиография
ЛКА	Левая коронарная артерия
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МКШ	Маммарно-коронарное шунтирование
МНО	Международное нормализованное отношение

ОА	Огибающая артерия
ОКС	Острый коронарный синдром
ОХ	Общий холестерин
ПКА	Правая коронарная артерия
ПМЖА	Передняя межжелудочковая артерия
ПИКС	Постинфарктный кардиосклероз
РВС	Рестеноз внутри стента
СД 2	Сахарный диабет 2 типа
СтрессЭхоКГ	Стрессэхокардиография
ТВС	Тромбоз внутри стента
ТГ	Триглицериды
ТГТ	Тест генерации тромбина
ТМ	Тромбомодулин
ФВ	Фракция выброса
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	Чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	Частота сердечных сокращений
APC	Activated protein C
APCR	Activated protein C resistance
CV	Coefficient of Variation

EPCR	Endothelial Protein C Receptor
ETP	Endogenous Thrombin Potential
FW	Factor Willebrand
LT	Lag Time
PAR	Protease-Activated Receptor
Peak	Peak thrombin
PPP	Platelet-Poor Plasma
PRP	Platelet-Rich Plasma
rh-TM	recombinant human Thrombomodulin
rh-TF	recombinant human Tissue Factor
TAFI	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
ttPeak	time to Peak
VI	Velocity index

Список литературы

1. Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год./Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. и др.//Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – Т.5. – № 2. – С. 93 – 240.
2. Баркаган З.С. Влияние тиенопиридиновых антиагрегантов на тромбоцитарное, коагулянтное и антикоагулянтное звенья гемостаза при лечении тромбозов и тромбофилий/Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цывкина Л.П. и др.//Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – №3. – С.10 –15.
3. Березовская Г.А. Апоптоз тромбоцитов. Причины недостаточной эффективности антитромбоцитарных препаратов//Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т 32. – №4. – С.17 – 27.
4. Березовская Г.А. Вариабельность показателей тромбограмм теста генерации тромбина/Березовская Г.А., Лазовская Т.В., Петрищев Н.Н.//Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61. – №3. – С.63 – 68.
5. Березовская Г.А. Интенсивность образования тромбина у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования/Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Папаян Л.П. и др.//Атеротромбоз. – 2015. – №2. – С. 115 – 123. doi: <http://dx.doi.org/10.21518/2307-1109-2015-2-115-123>.
6. Березовская Г.А. Клинический случай развития рестеноза внутри стента после коронарной ангиопластики со стентированием у больного ишемической болезнью сердца/Березовская Г.А.//Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (12). – С.48 – 51.
7. Березовская Г.А. Коронарное кровообращение и возобновление клиники ишемической болезни сердца после интракоронарного стентирования/Березовская Г.А.//Регионарное кровообращение и микроциркуляция.– 2016. – №3(59). – С. 57 – 63.

8. Березовская Г.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры/Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А.//Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6 (98). – С. 91 – 95.
9. Березовская Г.А. Роль тромбина в развитии осложнений после интракоронарного стентирования/Березовская Г.А., Карпенко М.А., Петрищев Н.Н. и др.//Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – № 3(55). – С. 4 – 13.
10. Березовская Г.А. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства/Березовская Г.А., Смирнова О.А., Петрищев Н.Н. и др.//Атеротромбоз. – 2015. – №1. – С.40 – 51.
11. Березовская Г.А. Генетические предикторы возобновления клиники ишемической болезни сердца после чрескожного коронарного вмешательства/Березовская Г.А., Клокова Е.С., Петрищев Н.Н. //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – № 61(4). – С. 83 – 88.
12. Бокерия Л.А. Современные подходы к хирургическому лечению ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом/Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Сигаев И.Ю. и др.//Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №1. – С.20 – 26.
13. Васильев А.Н. Нейросетевое моделирование. Принципы. Алгоритмы. Приложения/Васильев А.Н., Тархов Д.А.//Научное издание. – СПб.: Издательство Политехнического ун-та, 2009. – 527 с.
14. Голухова Е.З. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства/Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н. и др.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т.12. – № 5. – С.528 – 535.

15. Голухова Е.З. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий/Голухова Е.З., Кузнецова Е.В.//Сахарный диабет. – 2016. – Т.19.– №5. – С.406 – 413.
16. Голухова Е.З. Современные аспекты антиагрегантной терапии/Голухова Е.З., Рябинина М.Н.//Креативная кардиология. – 2013. – №1. – С.45 – 58.
17. Горбачева Л.Р. Новая концепция действия протеаз гемостаза на процессы воспаления, нейротоксичности и регенерации тканей/Горбачева Л.Р., Киселева Е.В., Савинкова И.Г. и др.//Биохимия. – 2017. – Т. 82. – № 7. – С. 1018 – 1032.
18. Григорян М.В. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства/Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. и др.//Креативная кардиология. – 2014. – № 4. – С.28 – 43.
19. Дашкова А.А. Роль полиморфизма некоторых генов системы гемостаза и фолатного цикла в возникновении рестеноза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования/ Дашкова А.А., Чумакова Г.А.//Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2012. – Спецвып. 1. – С. 115 – 116.
20. Капустин С.И. Наследственная тромбофилия как полигенная патология/Капустин С.И.//Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 2 (26). – С.24 – 34.
21. Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов/Ланг Т.А., Сесик М.//М.: Практическая Медицина, 2011. – 480 с. - ISBN: 978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3
22. Наместников Ю.А. Тест генерации тромбина - условия постановки теста для выявления состояний гиперкоагуляции/Наместников Ю.А., Матвиенко О.Ю., Головина О.Г. и др.//Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №7. – С 35 – 38.

23. Папаян Л.П. Алгоритм диагностики гемостаза и мониторинг антитромботической терапии. Методические рекомендации./Папаян Л.П., Головина О.Г., Чечеткин А.В. и др.//2016. – СПб., Агентство «ВиТ-принт», 2016. – 20 с.
24. Рюткина Л.А. Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска/Рюткина Л.А., Рюткин Д.С., Березовская Г.А.//Фарматека. – 2013. – № 16. –С. 15 – 21.
25. Рюткина Л.А. К вопросу о приоритетах сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа: сердечно-сосудистые аспекты гипогликемий/Рюткина Л.А., Рюткин Д.С., Березовская Г.А.//Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – №40. – С. 207 – 213.
26. Струкова С.М. Современные представления о механизмах свертывания крови/Струкова С.М. //Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. – 2002. – № 2. – С. 21 – 26.
27. Струкова С.М. Тромбин - регулятор репаративных процессов при заживлении ран/Струкова С.М., Дугина Т.Н., Чистов И.В. и др.//Биоорганическая химия. – 1998. – Т.24. – № 4. – С. 288 – 292.
28. Струкова, С. М. Свертывание крови: триггерные механизмы и регуляция /С. М. Струкова // Новое в трансфузиологии 2004. – Вып. 38. – С. 51 – 70.
29. Шмелева В.М. Новые лабораторные возможности мониторинга противотромботической терапии/ Шмелева В.М., Смирнова О.А., Матвиенко О.Ю. и др.//Трансфузиология. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 29 – 34.
30. Afanasyeva, E. MicroRNA miR-885-5p targets CDK2 and MCM5, activates p53 and inhibits proliferation and survival./E.A. Afanasyeva, P. Mestdagh, C. Kumps et al.//Cell Death Differ.– 2011. – V.18. – №6. – P.974 – 84. doi: 10.1038/cdd.2010.164.
31. Al Dieri, R. Fixed dosage of low-molecular-weight heparins causes large individual variation in coagulability, only partly correlated to body weight/ R. Al Dieri, S. Alban, S. Béguin et al.//J Thromb Haemost. – 2006. – № 4. – P.83 – 9.

32. Al Dieri, R. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time/R. Al Dieri, S. Alban, S. Béguin et al.//*J Thromb Haemost.* – 2004. – V. 2. – P.1395 – 1401.
33. Altman, R. Abciximab does not inhibit the increase of thrombin generation produced in platelet-rich plasma in vitro by sodium arachidonate or tissue factor/R. Altman, A. Scazziotto, S. Santoro et al.//*Clin Appl Thromb Hemost.* – 2005. – № 11. – P. 271 – 7.
34. Altman, R. Relationship between thrombin generation and international normalized ratio in patients receiving oral vitamin K antagonist therapy/R. Altman, A. Scazziotto, L. Herrera et al.//*J Thromb Haemost.* – 2007. – № 5. – P.1552 – 69.
35. Andukuri, A. Enhanced Human Endothelial Progenitor Cell Adhesion and Differentiation by a Bioinspired Multifunctional Nanomatrix/A. Andukuri, Y.D. Sohn, C.P. Anakwenze et al.//*Tissue Eng Part C Methods.* – 2013. – V. 19. – № 5. – P. 375 – 85.
36. Ariens, R.A.S. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure/R.A.S. Ariens, H. Philippou, C. Nagaswami et al.//*Blood.* – 2000. – № 96. – P. 988 – 95.
37. Aslanabadi, N. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and restenosis events after coronary stent placement in Iranian Azari patients/N. Aslanabadi, A. Monfaredan, G. Niaei et al.//*Ulutas Gen Res J.* – 2016. – V. 1. – № 1. – P.11 – 7. doi:10.5455/ugrj.20160210063642.
38. Attanasio, M. Residual thrombin potential predicts cardiovascular death in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention/M. Attanasio, R. Marcucci, A.M.Gori et al.//*Thromb Res.* – 2016. – № 147. – P. 52 – 7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.020.
39. Awtry, E.H. Aspirin/E.H. Awtry, J. Loscalzo //*Circulation.* – 2000. – V.14. – № 101(10). – P.1206 – 18.

40. Babinska, A. Enhancement of human platelet aggregation and secretion induced by rapamycin/A. Babinska, M.S. Markell, M.O. Salifu et al.//Nephrol Dial Transplant. – 1998. – V. 13. – № 12. – P.3153 – 9.
41. Baglin, T. The measurement and application of thrombin generation/T. Baglin //BR. J. Haematol. – 2005. – V. 130. – № 5. – P. 653 – 61.
42. Bavan, L. MicroRNA epigenetics: a new avenue for wound healing research/L. Bavan, K. Midwood , J. Nanchahal// BioDrugs. – 2011. – V.1. – № 25(1). – P.27 – 41. doi:10.2165/11585010-000000000-00000.
43. BelAiba, R.S. Redox-sensitive regulation of the HIF pathway under non-hypoxic conditions in pulmonary artery smooth muscle cells/R.S. BelAiba, T. Djordjevic, S. Bonello et al.//Biol Chem. – 2004. – V. 385. № 3 – 4. – P. 249 – 57.
44. Ben-Dor, I. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy/I. Ben-Dor, N.S. Kleiman, E. Lev//Am J Cardiol. – 2009. – № 104. – P.227–33.
45. Berezovskaya, G. Thrombin generation test for evaluation of antiplatelet treatment in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention/G. Berezovskaya, O. Smirnova, N. Khromov-Borisov et al.// Platelets.– 2018. – V.29. – № 2. – P. 185 – 91. doi:10.1080/09537104.2017.1294680.
46. Blagoveshchenskaya, E.A. Neural network methods for construction of sociodynamic models hierarchy/E.A. Blagoveshchenskaya, V.V. Ryabukhina, A.I. Dashkina et al.//Lecture Notes in Computer Science. – 2016. – V. 9719. – P. 513 – 20.
47. Bolgov, I. Neural network model of rupture conditions for Elastic material sample based on measurements at static loading under different strain rates/ I. Bolgov, T. Kaverzneva, S. Kolesova et al.//Journal of Physics:Conference Series. – 2016. – V. 772. – № 1. – P. 012032. doi:10.1088/1742-6596/772/1/012032.
48. Bonaca, M.P. Coronary Stent Thrombosis With Vorapaxar Versus Placebo: Results From the TRA 2°P-TIMI 50 Trial/M.P. Bonaca, B.M. Scirica, E.

- Braunwald et al. //J Am Coll Cardiol. – 2014. – V.64. – № 22. – P. 2309 – 17. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.037.
49. Bonta, P.I. Nuclear receptor Nurr1 is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation/P.I. Bonta, T.W. Pols, C.M. van Tiel et al.//Circulation. – 2010. – V.11. – №121(18). – P.2023 – 32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885673.
50. Borissoff , J.I. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis/J.I. Borissoff, H.M. Spronk, H. ten Cate //N Engl J Med. – 2011. – V.364. – №18. – P.1746 – 60.
51. Borissoff, J.I. Is thrombin a key player in the “coagulation-atherogenesis” maze?/ J.I. Borissoff, H.M. Spronk, S. Heeneman et al.//Cardiovasc Res. – 2009. – V. 82. – № 3. – P. 392 – 403. doi:10.1093/cvr/cvp066.
52. Böttiger, C. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and risk of restenosis after coronary artery stenting/C. Böttiger, W. Koch, C. Lahn et al.//Am Heart J. – 2003. – V.146. – № 5. – P. 855 – 61.
53. Bouwens, E.A.M. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway/E.A.M.Bouwens, F. Stavenuiter, L.O. Mosnier //J Thromb Haemost. – 2013. – Suppl 1. – P. 242 –53. doi: 10.1111/jth.12247.
54. Bratseth, V. Markers of hypercoagulability in CAD patients. Effects of single aspirin and clopidogrel treatment/V.Bratseth, A.A. Pettersen, T.B. Opstad et al.//Thromb J. – 2012. – V. 10. – № 1. – P.12. doi:10.1186/1477-9560-10-12.
55. Bray, P.F. Integrin polymorphisms as risk factors for thrombosis/P.F. Bray // Thromb. Haemost. – 1999. – № 82. – P. 337 – 44.
56. Brill, A. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization/A. Brill, O. Dashevsky, J. Rivo et al.//Cardiovasc Res. – 2005. – V. 67. – № 1. – P. 30 – 8.

57. Broadhurst, P. Fibrinogen, factor VII clotting activity and coronary artery disease severity/P.Broadhurst, C. Kelleher, I. Hughes et al.//*Atherosclerosis*. – 1990. – V. 85. – № 2–3. – P. 169 – 73.
58. Can, M.M. The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays/M.M. Can, I.H. Tanboğa, E. Türkyılmaz et al.//*Thromb Res* 2010. – V. 125. – P.132 – 7.
59. Castoldi, E. APC resistance: biological basis and acquired influences/E. Castoldi, J. Rosing//*J Thromb Haemost*. – 2010. – V.8. – № 3. – P. 445 – 53. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03711.x.
60. Cheng, Y.C. Multiple episodes of arterial thrombosis in a young man with protein C deficiency: a case report /Y.C. Cheng, C.S. Tsai, Y.C. Lin et al.//*Vascular*. – 2012. – V. 20. – № 6. – P. 318 – 20. doi: 10.1258/vasc.2011.cr0290.
61. Coughlin, S.R. Thrombin signalling and protease-activated receptors/S.R. Coughlin//*Nature*. – 2000. – V. 407. – P. 258 – 64.
62. Cutlip, D. E. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions/D. E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran et al. //*Circulation*. – 2007. – V. 115. – P. 2344 – 51.
63. Dahlback, B. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition/B. Dahlback, B.O. Villoutreix//*Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005.– V.25.– P.1311 – 20.
64. Dahlbäck, B. The discovery of activated protein C resistance/B. Dahlbäck//*J Thromb Haemost*. – 2003. – V.1.– № 1.– P. 3 – 9.
65. Dai, X. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction/X. Dai, S. Wiernek, J.P. Evans et al.//*World J Cardiol*. – 2016. – V.8(1). – P.1 – 23. doi:10.4330/wjc.v8.i1.1.

66. Dargaud, Y. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype/Y. Dargaud, M.C. Trzeciak, J.C. Bordet et al.//*Thromb. Haemost.* – 2006. – V.96. – № 5. – P.562 – 7.
67. Daubie, V. Tissue factor: a mini-review/V. Daubie, R. Pochet, S. Houard et al.//*J Tissue Eng Regen Med.* – 2007. – V. 1. – № 3. – P.161 – 9.
68. Davì, G. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus/G. Davì, I. Catalano, M. Averna et.al.//*N Engl J Med.* – 1990. – V. 322. – P.1769 – 74.
69. DeBord, L. Manual for stress echocardiography/L. DeBord.//Burlingame, CA, LWDC&E, 1993. – 206 p.
70. Depta, J.P. Omeprazole and clopidogrel: Should clinicians be worried?/J.P. Depta, D.L. Bhatt//*Cleve Clin J Med.* – 2010. – V.77. – №2. – P.113 – 6. doi:10.3949/ccjm.77a.09173.
71. Diebold, I. Reciprocal regulation of Rac1 and PAK-1 by HIF-1alpha: a positive-feedback loop promoting pulmonary vascular remodeling/I. Diebold, A. Petry, T. Djordjevic et al.//*Antioxid Redox Signal.* – 2010. – V. 13. – № 4. – P. 399 – 412. doi:10.1089/ars.2009.3013.
72. Dielis, A.W. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population/ A.W. Dielis, E. Castoldi, H.M. Spronk et al.//*J Thromb Haemost.* – 2008. – V.6. – 1. – P. 125 – 31.
73. Duval, C. Factor XIII A-Subunit V34L Variant Affects Thrombus Cross-Linking in a Murine Model of Thrombosis/C. Duval, M. Ali, W.W. Chaudhry et al.//*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2016. – V. 36(2). – P. 308 – 16. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306695.
74. Ernst, E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature /E. Ernst, K.L. Resch//*Ann Intern Med.* – 1993. – V. 118. – P. 956 – 63.

75. Falcon, C. The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function/C. Falcon, G. Pfliegler, H. Deckmyn et al.//*J. Biochem Biophys Res Commun.* – 1988. – V. – 157. – P.1190 – 6.
76. Farb, A. Pathology of bailout coronary stenting in human beings/A. Farb, J. Jr. Lindsay, R. Virmani //*Am Heart J.* – 1999. – V. 137. – № 4, Pt 1. – P.621 – 31.
77. Fernandez-Patron, C. Rapid release of matrix metalloproteinase (MMP)-2 by thrombin in the rat aorta: modulation by protein tyrosine kinase/phosphatase/ C. Fernandez-Patron, Y. Zhang, M.W. Radomski et al.//*Thromb Haemost.* – 1999. – V. 82. – № 4. – P. 1353 –1357.
78. Ferreira, I.A. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus/I.A. Ferreira, A.I. Mocking, M.A. Feijge et al.//*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – V.26. – P.417 – 422.
79. Filkin, V. Neural network modeling of conditions of destruction of wood plank based on measurements/V. Filkin, T. Kaverzneva, T. Lazovskaya et al.//*Journal of Physics: Conference Series.* – 2016. – V. 772. – P. 012041. doi:10.1088/1742-6596/772/1/012041.
80. Friesel, R. Fibroblast growth factor prototype release and fibroblast growth factor receptor signaling/R.Friesel, T. Maciag //*Thromb Haemost.* – 1999. – V. 82. – № 2. – P. 748 – 54.
81. Gatt, A. Significant variation in thrombin generation potential in "adequately" anticoagulated patients/A.Gatt, J.J. van Veen, A. Bowyer et al.//*J Thromb Haemost.* – 2007. – V. 5(Suppl. S2). – P–M–097.
82. Geiger, H. Pharmacological targeting of the thrombomodulin-activated protein C pathway mitigates radiation toxicity/H. Geiger, S.A. Pawar, E.J. Kerschen et al.//*Nat Med.* – 2012. – V. 18. – P.1123 – 9.
83. Gemmati, D. Factor XIII A-V34L and factor XIII B-H95R gene variants: effects on survival in myocardial infarction patients/D. Gemmati, F. Federici, G. Campo et al.//*Mol Med.* – 2007. – V. 13. – № 1–2. – P. 112 – 20.

84. Gerotziafas, G.T. Effect of the anti-factor Xa and anti-factor Ha activities of low-molecular weight heparins upon the phases of thrombin generation/G.T. Gerotziafas, A.D. Petropoulou, E. Verdy et al.//*J Thromb Haemost.* – 2007. – V.5. – P.955 – 62.
85. Gladding, P. Prasugrel, Māori, and personalised medicine in New Zealand/P. Gladding, H. White, M. N. Webster //*Z Med J.* – 2010. –V.5. – № 123(1310). – P.86 – 90.
86. Godin, D. Mode of action of thrombin in the rabbit aorta/D.Godin, F. Rioux, F. Marceau et al.//*Br J Pharmacol.* – 1995. – V. 115. – № 6. – P. 903 – 908.
87. Goel, P.K. Protein C and/or protein S deficiency and occurrence of stent thrombosis: a hitherto unrecognized association/P.K. Goel, A. Batra //*J Interv Cardiol.* – 2010. – V. 23(6). – P. 560 – 4. doi:10.1111/j.1540-8183.2010.00582.x.
88. Gomma, A.H. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis/A.H. Gomma, M.A. Elrayess, C.J. Knight et al.//*Eur Heart J.* – 2002. – V.23. – № 24. – P.1955 – 62.
89. Good, D.J. A tumor suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin/D.J. Good, P.J. Polverini, F. Rastinejad et al.//*Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990. – V. 87. – № 17. – P. 6624 – 8.
90. Gorbachenko, V.I. Neural network technique in some inverse problems of mathematical physics/V.I.Gorbachenko, M.V. Zhukov, T.V. Lazovskaya et al.//*Lecture Notes in Computer Science.* – 2016. – V. 9719. – P. 310 – 6.
91. Gorog, D.A. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations/D.A. Gorog, V. Fuster //*J Am Coll. Cardiol.* – 2013. – V. 61. – P. 2115 – 29.
92. Grant, PJ. Hormonal control of haemostasis during hypoglycaemia in diabetes mellitus/P.J. Grant, M.H. Stickland, P.G.Wiles et al.//*Thromb Haemost.* – 1987. – V. 3. – № 57(3). – P. 341 – 4.

93. Gresele, P. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus/P. Gresele, G. Guglielmini, M. De Angelis et al.//*J Am Coll Cardiol.* – 2003. – V. 41. – P. 1013 – 20.
94. Grosser, T. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin/T. Grosser, S. Fries, J.A. Lawson et al.//*Circulation.* – 2013. – V.22. – № 127(3). – P. 377 – 85.
95. Gudmundsdóttir, I.J. Role of the Endothelium in the Vascular Effects of the Thrombin Receptor (Protease-Activated Receptor Type 1) in Humans/I.J. Gudmundsdóttir, N.N. Lang, N.A. Boon et al.//*J Am Coll Cardiol.* – 2008. – V. 6. – № 51(18). – P.1749 – 56. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.047.
96. Guo, P. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment/P. Guo, B. Hu, W. Gu et al.//*Am J Pathol.* – 2003. – V. 162. – № 4. – P. 1083 – 93.
97. Habara, M. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study/M. Habara, M. Terashima, Nasu K. et al.//*Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2013. – V. 14. – № 3. – P. 276 – 84. doi: 10.1093/ehjci/jes183.
98. Hamilton, J.R. Heterogeneous mechanisms of endothelium-dependent relaxation for thrombin and peptide activators of protease-activated receptor-1 in porcine isolated coronary artery/J.R. Hamilton, T.M. Cocks //*Br J Pharmacol.* –2000. – V.130. – № 1. – P. 181 – 188.
99. Hankey, G.J. Aspirin resistance /G.J. Hankey, J.W. Eikelboom // *Lancet.* – 2006. – V. 367(9510). – P. 606 – 17.
100. Hatem, S. Biology of the substrate of atrial fibrillation/S.Hatem//*Biol Aujourdhui.* – 2012. – V. 206(1). – P. 5 – 9. doi: 10.1051/jbio/2012004.

101. Hemker, H.C. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma/H.C. Hemker, P. Giesen, R. Al Dieri et al.//Pathophysiol Haemost Thromb. – 2003. – V. 33. – P.4 – 15.
102. Hemker, H.C. Continuous registration of thrombin generation in plasma. Its use for the determination of the thrombin potential/H.C. Hemker, S. Wielders, H. Kessels et al.//Thromb Haemost. – 1993. – V. 70. – P.617 – 24.
103. Hemker, H.C. Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential/H.C. Hemker, S. Beguin//Thromb. Haemost. –1995. – V. 74. – № 5. – P. 134 – 8.
104. Hemker, H.C. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system/ H.C. Hemker, R.A. Dieri, E. De Smedt et al.//Thromb Haemost. – 2006. – V. 96. – P. 553 – 61.
105. Hess, K. Cardiovascular disease and diabetes: the vulnerable patient/K. Hess, N. Marx, M. Lehrke//Eur. Heart J. – 2012. – V. 14. – B4 – B13.
106. Hibbert, B. Involvement of progenitor cells in vascular repair/B.Hibbert, S. Olsen, E. O'Brien //Trends Cardiovasc Med. – 2003. – V. 13. – № 8. – P. 322–6.
107. Hird, R.B. Direct effects of thrombin on myocyte contractile function/R.B. Hird, F.A. Jr Crawford, R. Mukherjee et al.//Ann Thorac Surg. – 1995. – V.59. – № 2. – P.288 – 93.
108. Hofma, S.H. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation/S.H. Hofma, W.J. van der Giessen, B.M.van Dalen et al.//Eur Heart J. – 2006. – V. 27. – № 2. – P.166 – 70.
109. Htay, T. Drug-eluting stent: a review and update/T.Htay, M.W. Liu//Vasc Health Risk Manag. – 2005. – V. 1. – № 4. – P. 263 – 76.
110. Inoue, K. Pathological analyses of long-term intracoronary Palmaz-Schatz stenting; Is its efficacy permanent?/K.Inoue, K. Abe, K. Ando et al.//Cardiovasc Pathol. – 2004. – V. 13. – № 2. – P. 109 – 15.

111. Izzo, P. Recurrent angina after coronary angioplasty: mechanisms, diagnostic and therapeutic options/P. Izzo, A. Macchi, L. De Gennaro et al.//*Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2012. – V.1. – № 2. – P.158 – 69.
112. Jackson, C.M. A critical evaluation of the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy/C.M. Jackson, M.P. Esnouf, T.L. Lindahl // *Pathophysiol Haemost Thromb*. – 2003. – V. 33. – P. 43 – 51.
113. Juhasz, M. Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist/M. Juhasz, L. Herszeny, Z. Tulassay // *Digestion*. – 2010. – V.81. – № 1. – P. 10 – 15. doi:10.1159/000243717.
114. Kamphuisen, P.W. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual antiplatelet treatment/P.W. Kamphuisen//*Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – № 14. – P.1699 – 1700.
115. Kang, S.J. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis/S.J. Kang, G.S. Mintz, D.W. Park. et al.//*Circ Cardiovasc Interv*. – 2011. – V.1. – №4 (1). – P. 9 – 14.
116. Kasprzak, M. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome/M. Kasprzak, M. Kozinski, L. Bielis et al.//*Cardiol J*. – 2009. – V.16. – № 6. – P. 535 – 44.
117. Katsaros, K.M. Plasminogen activator inhibitor-1 predicts coronary in-stent restenosis of drug-eluting stents/K.M. Katsaros, W.S. Speidl, S.P. Kastl et al.//*J Thromb Haemost*. – 2008.–V.6. –№ 3. – P. 508 –13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02884.x.
118. Kaverzneva, T. Neural network modeling of air pollution in tunnels according to indirect measurements/T. Kaverzneva, T. Lazovskaya, D. Tarkhov et al.//*Journal of Physics: Conference Series* 772. –2016. – P. 012035. doi:10.1088/1742-6596/772/1/012035.
119. Kim, H.K. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have

- macrovascular complications/H.K. Kim, J.E. Kim, S.H. Park et al.//*J Diabetes Complications*.– 2014.– V. 28.– № 3. – P. 365 – 9.
120. Kim, S.Y. Influence of coagulation and anticoagulant factors on global coagulation assays in healthy adults/S.Y. Kim, J.E. Kim, H.K. Kim et al.//*Am J ClinPathol*. – 2013.– V.139. – № 3. – P. 370 – 9.
121. Kolh, P. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/P. Kolh, S. Windecker, F. Alfonso et al.//*Eur J Cardiothorac Surg*. –2014. – V.46. – № 4. – P.517 – 92.
122. Kondkar, A.A. VAMP8/endobrevin is overexpressed in hyperreactive human platelets: suggested role for platelet microRNA/A.A. Kondkar, M.S. Bray, S.M. Leal et al.//*J Thromb Haemost*. – 2010. – V.8. – № 2. – P. 369 – 78.
123. Kraemer, H.C. How to assess the clinical impact of treatments on patients, rather than the statistical impact of treatments on measures/H.C. Kraemer, E. Frank, D. J. Kupfer//*Int J Methods Psychiatr Res*. – 2011. – V.20. – P.63 – 72.
124. Ku, DD. Receptor mechanism of thrombin-induced endothelium-dependent and endothelium-independent coronary vascular effects in dogs/D.D. Ku, J.K. Zaleski // *J Cardiovasc Pharmacol*.– 1993.–V. 22. – № 4. – P. 609 – 16.
125. Kubo, T. Application of optical coherence tomography in percutaneous coronary intervention/T. Kubo, A. Tanaka, H. Kitabata et al.//*Circ J*. – 2012. – V.76. – №9. – P. 2076 – 83.
126. Kwok, CS. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel/C.S. Kwok, Y.K. Loke//*Aliment Pharmacol Ther*.–2010. – V.31. – № 8. – P. 810 – 23.
127. La Manna, A. Optical coherence tomographic results at six-month follow-up evaluation of the CATANIA coronary stent system with nanothin Polyzene-F surface modification (from the Assessment of The LAtest Non-Thrombogenic

- Angioplasty Stent [ATLANTA] trial)/ A. La Manna, D. Capodanno, M. Cera et al.//*Am J Cardiol.* – 2009. – V.103. – № 11. – P. 1551 – 5.
128. Laine, L. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction?/L. Laine, C. Hennekens//*Am J Gastroenterol.* – 2010. – V.105. – № 1. – P. 34 – 41. doi: 10.1038/ajg.2009.638.
129. Landry, P. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets/P. Landry, I. Plante, D.L. Ouellet et al.//*Nat Struct Mol Biol.* – 2009. – V. 16. – № 9. – P. 961 – 6.
130. Lane DA., Philippou H., Huntington JA. Directing thrombin. *Blood.* – 2005. – V.106. – № 8. – P.2605 – 12.
131. Lau, WC. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction/W.C. Lau, L.A. Waskell, P.B.Watkins et al.//*Circulation.* – 2003. – V.107. – № 1. – P.32 – 7.
132. Lazovskaya, T. V. Possibilities of Neural Networks for Personalization Approaches for Prevention of Complications After Endovascular Interventions/ Lazovskaya T V, Tarkhov DA, Berezovskaya GA. et al.// In: Cong F, Leung A, Wei Q, eds. *Advances in Neural Networks - ISNN 2017: 14th International Symposium, ISNN 2017, Sapporo, Hakodate, and Muroran, Hokkaido, Japan, June 21-26, 2017, Proceedings, Part I.* Cham: Springer International Publishing. – 2017. – P.379 – 385. doi:10.1007/978-3-319-59072-1_45.
133. Lee, K. Poor prognosis of hypocoagulability assessed by thrombin generation assay in disseminated intravascular coagulation/K. Lee, J.E. Kim, J. Kwon et al.//*Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2014. – V.25. – № 3. – P. 241 – 7.
134. Lee, TH. Prothrombin kringle-2 domain has a growth inhibitory activity against basic fibroblast growth factor-stimulated capillary endothelial cells/T.H. Lee, T. Rhim, S.S. Kim //*J Biol Chem.* – 1998. – V. 273. – № 44. – P.28805 –12.
135. Lemos, P.A. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of

- cases/P.A. Lemos, F. Saia, J.M. Ligthart et al.//*Circulation*. – 2003. – V.108. – № 3. – P.257 – 60.
136. Lemos, P.A. Recurrent angina after revascularization: an emerging problem for the clinician/P.A. Lemos, A. Hoye, P.W. Serruys.//*Coron Artery Dis*. – 2004.– Suppl 1.– S11– 5.
137. Leonardi, S. Effect of vorapaxar on myocardial infarction in the thrombin receptor antagonist for clinical event reduction in acute coronary syndrome (TRA•CER) trial/S. Leonardi, P. Tricoci, H D.White et al.//*Eur Heart J*. – 2013. – V. 34. – № 23. – P.1723 – 31.
138. Li, Y. Thermodilutional Confirmation of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Recurrent Angina After Successful Percutaneous Coronary Intervention/Y. Li, D.Yang, L. Lu et al.//*Can J Cardiol*. – 2015. – V.31. – № 8. – P. 989 – 97.
139. Lim, H.S. Effect of Atrial Fibrillation on Atrial Thrombogenesis in Humans: Impact of Rate and Rhythm/H.S. Lim, S.R. Willoughby, C. Schultz et al. //*J Am Coll Cardiol*. – 2013. – V. 61. – № 8. – P. 852 – 60.
140. Loeffen, R. The hypercoagulable profile of patients with stent thrombosis/R. Loeffen, T.C. Godschalk, R. van Oerle et al. //*Heart*. – 2015. – V.101. – № 14. – P. 1126 – 32.
141. Luderer, F. Biodegradable sirolimus-loaded poly(lactide) nanoparticles as drug delivery system for the prevention of in-stent restenosis in coronary stent application/F. Luderer, M. Lobler, H.W. Rohm et al.//*J Biomater*. – 2011. – V. 25. – № 8. – P. 851 – 75.
142. Lukovic, D. Human recombinant activated protein C-coated stent for the prevention of restenosis in porcine coronary arteries/D. Lukovic, N. Nyolczas, R. Hemetsberger et al.//*J Mater Sci Mater Med*. – 2015. – V. 26. – № 10. – P. 241. doi: 10.1007/s10856-015-5580-6.

143. Ma, L. Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets/L. Ma, R. Perini, W. McKnight et al. //Proc Natl Acad Sci U S A. – 2005. – V. 102. – № 1. – P.216–220.
144. Ma, T.K. Impact of genetic and acquired alteration in cytochrome P450 system on pharmacologic and clinical response to clopidogrel/T.K. Ma, Y.Y. Lam, V.P. Tan et al.//Pharmacol Ther. – 2010. – V.125. – № 2. – P. 249 – 59.
145. Machlus, K.R. Effects of tissue factor, thrombomodulin and elevated clotting factor levels on thrombin generation in the calibrated automated thrombogram/K.R. Machlus, E.A. Colby, J.R. Wu et al.//Thromb Haemost. – 2009.– V.102.– № 5.– P.936 – 44. doi: 10.1160/TH09-03-0180.
146. Malviya, A. Coronary intervention in diabetes: is it different/A. Malviya, A. Mishra//Heart Asia. – 2015. – V.10. – № 7(1). – P. 9 –14. doi: 10.1136/heartasia-2014-010553.
147. Mannucci, P.M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism/P.M. Mannucci, M. Franchini//Expert Rev Hematol. – 2014. – V. 7. – № 6. – P.757 – 65.
148. Martinelli, I. Inherited risk factors for venous thromboembolism/ I. Martinelli, V. De Stefano, P.M. Mannucci//Nat Rev Cardiol. – 2014. – V.11. – № 3. – P.140 – 56. doi:10.1038/nrcardio.2013.211.
149. Mauri, L. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents/L. Mauri, W.H. Hsieh, J.M. Massaro et al.//N Engl J Med. – 2007. – V. 356. – № 10. – P. 1020 – 9.
150. McFadden, E.P. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy/E.P. McFadden, E. Stabile, E. Regar et al.//Lancet. – 2004. – V. 364. – № 9444. – P. 1519 – 21.
151. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium /R. Mehran, S.V. Rao, D.L. Bhatt et al.//Circulation. – 2011. – V. 123. – P. 2736 – 47.

152. Mintz, G.S. Treatment of in-stent restenosis/G.S. Mintz, R. Mehran, R. Waksman et al.//Semin Interv Cardiol. –1998. – V. 3. – № 2. – P.117 – 21.
153. Mitchell, C.T. Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/C.T. Mitchell, A. Kamineni, W. Palmas et al.//Atherosclerosis. – 2009. – V. 207. – № 1. – P.277 – 83.
154. Möhle, R. Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets/R. Möhle, D. Green, M.A. Moore et al. //Proc Natl Acad Sci U S A. – 1997. – V. 94. – № 2. – P. 663 – 8.
155. Mosnier, L.O. Hyperantithrombotic, noncytoprotective Glu149Ala-activated protein C mutant/L.O. Mosnier, A. Zampolli, E.J. Kerschen et al. //Blood. – 2009. – V. 113. – № 23. – P. 5970 – 8.
156. Mosnier, L.O. The cytoprotective protein C pathway/L.O. Mosnier, B.V. Zlokovic, J.H.Griffin//Blood. – 2007. – V.109. – № 8. – P. 3161 – 72.
157. Moussa, I. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRoIImUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy./I. Moussa, M.B. Leon, D.S. Baim et al.//Circulation. – 2004. – V.109. – № 19. – P. 2273 – 8.
158. Muller, O. von Willebrand factor inhibition improves endothelial function in patients with stable angina/O. Muller, J. Bartunek, M. Hamilos et al.//J Cardiovasc Transl Res. – 2013. – V. 6. – P. 364 – 70.
159. Newsome, L.T. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management/L.T. Newsome, R.S. Weller, J.C. Gerancher et al.//Anesth Analg. 2008. – V 07. – № 2. – P. 570 – 90. doi: 10.1213/ane.0b013e3181731e95.
160. O'Reilly, M.S. Antiangiogenic Antithrombin/M.S. O'Reilly//Sem Thromb Hemost. – 2007. – V. 33. – № 7. – P. 660 –6.

161. Oishi, K. Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1/ K. Oishi, D. Uchida, N. Ohkura et al.//*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – V. 29. – № 10. – P.1571 – 7.
162. Ortlepp, J.R. The 4G/5G promotor polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late lumen loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients/J.R. Ortlepp, R. Hoffmann, A. Killian et al.//*Clin Cardiol.* – 200. – V.24 – P. 585 – 591.
163. Pamukcu, B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes/B. Pamukcu//*J Thromb Thrombolysis.* – 2007. – V. 23. – № 3. – P. 213 – 22.
164. Pendyala, L.K. The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction/L.K. Pendyala, X. Yin, J. Li et al. //*JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. –V. 2. – № 12. – P. 1169 – 77.
165. Pizurki, L. Angiotensin-1 inhibits endothelial permeability, neutrophil adherence and IL-8 production/L. Pizurki, Z. Zhou, K. Glynos et al. //*Br J Pharmacol.* – 2003. – V. 139. – № 2. – P. 329 – 36.
166. Pons, D. The influence of established genetic variation in the haemostatic system on clinical restenosis after percutaneous coronary interventions/D. Pons, P.S. Monraats, M.P. de Maat et al.//*Thromb Haemost.* – 2007. – V. 98. – № 6. – P. 1323-28. doi.:10.1160/TH07-04-0301.
167. Popovic, M. Thrombin-induced expression of endothelial CX3CL1 potentiates monocyte CCL2 production and transendothelial migration/M. Popovic, Y. Laumonier, L. Burysek et al. //*J Leukoc Biol.* – 2008. –V. 84. – № 1. – P. 215 – 23. doi: 10.1189/jlb.0907652.
168. Qin, S. MicroRNAs in vascular disease/S. Qin, C. Zhang//*J Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – V. 57. – № 1. – P. 8 – 12.
169. Rassen, J.A. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute

- coronary syndrome/J.A. Rassen, N.K. Choudhry, J. Avorn et al. //Circulation.– 2009. – V. 120. – № 23. – P. 2322 – 9.
170. Rezaie, A.R. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways/Rezaie, A.R.//Curr Med Chem. – 2010. – V.17. – P. 2059 – 69.
171. Riedmiller, M. A direct adaptive method for faster backpropagation learning: The RPROP algorithm/M. Riedmiller, H. Braun//Proc. of the IEEE International. – 1993. – P.586 – 91.
172. Roy, P. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets/P.Roy, R. Torguson, T. Okabe et al. //Catheter Cardiovasc. Interv. – 2007. – V.70. – № 2. – P. 167 – 72.
173. Sakata, T. Recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with congenital protein C deficiency and high activated factor VII level/T. Sakata, Y. Goto, K. Kario et al. Thromb Res. – 1996. – V.81. – № 6. – P. 687 – 91.
174. Satra, M. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion/M. Satra, M. Samara, G. Wozniak et al.//Pharmacogenomics. – 2011. – V.12. – № 2. – P.195 – 203. doi: 10.2217/pgs.10.180.
175. Sawhney, N. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents/N. Sawhney, J.W. Moses, M.B. Leon et al.//Circulation. – 2004. – V.110. – № 4. – P. 374 – 9.
176. Schroeder, V. Influence of blood coagulation factor XIII and FXIII Val34Leu on plasma clot formation measured by thromboelastography/V. Schroeder, T. Chatterjee, H.P. Kohler//Thromb. Res. – 2001. – V. 104. – № 6. – P. 467 – 74.
177. Schuliga, M. The Inflammatory Actions of Coagulant and Fibrinolytic Proteases in Disease/M. Schuliga//Mediators Inflamm. – 2015. – V. 2015. – P.437695. doi.org/10.1155/2015/437695.

178. Schulz, B. ADAM10 regulates endothelial permeability and T-Cell transmigration by proteolysis of vascular endothelial cadherin/B. Schulz, J. Pruessmeyer, T. Maretzky et al.//*Circ Res.* – 2008. – V. 102. – № 10. – P. 1192 – 201. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.169805.
179. Schwartz, R.S. Pathophysiology of coronary artery restenosis/R.S. Schwartz, T.D. Henry//*Rev Cardiovasc Med.* – 2003. – V. 3. – Suppl 5. – S4 – 9.
180. Schwartz, R.S. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model/R.S. Schwartz, K.C. Huber, J.G. Murphy et al. //*J Am Coll Cardiol.* –1992. – V. 19. – P. 267 – 74.
181. Segers, O. Influence of single nucleotide polymorphisms on thrombin generation in factor V Leiden heterozygotes/O. Segers, P. Simioni, D. Tormene et al.//*Thromb Haemost.* – 2014. – V.111. – № 3. – P. 438 – 46. doi: 10.1160/TH13-05-0360.
182. Serruys, P.W. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial/P.W. Serruys, M. Degertekin, K. Tanabe et al.//*Circulation.*– 2002. –V.106. – № 7. – P. 798 – 803.
183. Shafey, M. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis/M. Shafey, J.L. Anderson, D. Scarvelis et al.//*Thromb. Haemost.*– 2007. –V. 97. – № 4. – P. 635 – 41.
184. Shan, J. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors/J. Shan, T.B. Nguyen, H. Totary-Jain et al.//*Proc Natl Acad Sci USA.*– 2008. – V.105. – № 48. – P.19006 – 11.
185. Siller-Matula, J.M. An experimental model to study isolated effects of thrombin in vivo/J. M. Siller-Matula, G. Bayer, H. Bergmeister et al.//*Thromb Res.* – 2010. – V.126. – № 5. – P. 454–61.
186. Silvestri, P. MicroRNAs and ischemic heart disease: towards a better comprehension of pathogenesis, new diagnostic tools and new therapeutic

- targets/P. Silvestri, C. Di Russo, S. Rigattieri et al.//Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. – 2009. – V.4. – № 2. – P.109 – 18.
187. Sofi, F. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis/F. Sofi, B. Giusti, R.//Marcucci et al. Pharmacogenomics J. – 2011. – V.1. – № 3. – P. 199 – 206. doi: 10.1038/tpj.2010.21.
188. Souza, C. Artificial neural networks prognostic evaluation of post-surgery complications in patients underwent to coronary artery bypass graft surgery/C. Souza, E. Pizzolato, R.//Mendes International Conference on Machine Learning and Applications, ICMLA 2009, Miami Beach, Florida, USA. – 2009. – P. 799 – 803. DOI: 10.1109/ICMLA.2009.116.
189. Stief, T.W. Inhibition of thrombin generation in recalcified plasma/Stief T.W.//Blood Coagul Fibrinolysis. – 2007. – V.18. – № 8. – P.751 – 60.
190. Stone, G.W. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents/G.W. Stone, J.W. Moses, S.G. Ellis et al.//N Engl J Med. – 2007. – V.356. – № 10. – P.998 – 1008.
191. Strande, J.L. Parstatin: a cryptic peptide involved in cardioprotection after ischaemia and reperfusion injury/J.L.Strande, M.E.Widlansky, N.E. Tsopanoglou et al.//Cardiovasc Res. – 2009. – V. 83. – № 2. – P. 325 – 334.
192. Suh, J.W. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel/J.W. Suh, B.K. Koo, S.Y. Zhang et al.//CMAJ. – 2006. – V.174. – № 12. – P. 1715 – 22.
193. Suzuki, K. Protein C and its inhibitor in malignancy/K. Suzuki, T. Hayashi//Semin Thromb Haemost. – 2007. – V. 33. – № 7. – P. 667 – 72.
194. Svedman, C. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries/C. Svedman, S. Ekqvist, H. Möller et al. Contact Dermatitis. – 2009. – V. 60. – № 3. – P. 158–164. doi: 10.1111/j.1600-0536.2008.01502.x.

195. Tanalp, A.C. Soluble endothelial protein C receptor levels and protein C activity in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction/A.C. Tanalp, V. Oduncu, A. Erkol et al.//Coron Artery Dis. – 2013. – V. 24. – № 3. – P. 209 – 16.
196. Tanigawa, M. Decreased protein C inhibitor after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction/M. Tanigawa, H. Wada, K. Minamikawa et al.//Am J Hematol. – 1995. – V.49. – № 1. – P. 1 – 5.
197. Tantry, U.S. Hypercoagulability, platelet function, inflammation and coronary artery disease acuity: results of the Thrombotic Risk Progression (TRIP) study/U.S. Tantry, K.P. Bliden, T.A. Suarez et al.//Platelets. –2010. – V.21. – № 5. – P.360 – 7.
198. Tarasenko, F.D. Basis functions comparative analysis in consecutive data smoothing algorithms/F.D.Tarasenko, D.A. Tarkhov//Lecture Notes in Computer Science. 2016. – V. 9719. – P. 482 – 89.
199. Tarzami, ST. Thrombin and PAR-1 stimulate differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells/ST.Tarzami, G.Wang, W. Li et al.//J Thromb Haemost. – 2006. – V.4. – № 3. – P. 656 – 63.
200. Tiroch, K. P27 and P53 gene polymorphisms and restenosis following coronary implantation of drug-eluting stents/K.Tiroch, W.Koch, J.Mehilli et al.//Cardiology. – 2009. – V.112. – № 4. – P. 263 – 9.
201. Tollefsen, D.M. Does Heparin Cofactor II Modulate Atherosclerosis and Restenosis?/D.M.Tollefsen//Circulation. – 2004. – V. 109. – № 22. – P. 2682 – 4.
202. Trovati, M. Studies on mechanisms involved in hypoglycemia-induced platelet activation/M. Trovati, G. Anfossi, F. Cavalot et al.//Diabetes. – 1986. –V.35. – № 7. – P. 818 – 25.
203. Tsopanoglou, N.E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis: involvement of $\alpha\beta 3$ integrin/N.E. Tsopanoglou, P. Andriopoulou, M.E.

- Maragoudakis//Am J Physiol Cell Physiol. – 2002. – V. 283. – № 5. – P. 1501 – 10.
204. Tsopanoglou, N.E. On the mechanism of thrombin-induced angiogenesis. Potentiation of vascular endothelial growth factor activity on endothelial cells by up-regulation of its receptors/N.E. Tsopanoglou, M.E. Maragoudakis//J Biol Chem. – 1999. – V. 274. – № 34. – P. 2369 – 76.
205. Tsopanoglou, N.E. Thrombin's central role in angiogenesis and pathophysiological processes/N.E. Tsopanoglou, M.E. Maragoudakis//Eur Cytokine Netw. – 2009. – V. 20. – № 4. – P. 171 – 9.
206. Undas, A. PI(A2) polymorphism of beta-3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury/A. Undas, K. Brummel, J. Musial et al.//Circulation. – 2001. – V. 104. – № 22. – P. 2666 – 72.
207. Urban, P. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry/P. Urban, A.H. Gershlick, G. Guagliumi et al.//Circulation. – 2006. – V. 113. – № 11. – P. 1434 – 41.
208. van de Wouwer, M. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation/M. van de Wouwer, D. Collen, E.M. Conway//Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2004. – V. 24. – № 8. – P. 1374 – 83.
209. van der Hoeven, B.L. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease; lessons from an observational study/B.L. van der Hoeven, M.J. Schalij, E.E. van der Wall//Ned Tijdschr Geneesk. – 2005. – V. 149. – № 51. – P. 2837 – 40.
210. van Tiel, C.M. p27kip1-838C>A single nucleotide polymorphism is associated with restenosis risk after coronary stenting and modulates p27kip1 promoter activity/C.M. van Tiel, P.I. Bonta, S.Z. Rittersma et al.//Circulation. – 2009. – V. 120. – № 8. – P. 669 – 76. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842179.
211. van Walderveen, M.C. Covalent antithrombin-heparin effect on thrombin-thrombomodulin and activated protein C reaction with factor V/Va/van

- M.C.Walderveen, L.R. Berry, H.M. Atkinson et al.//*Thromb Haemost.* – 2010. – V.103. – № 5. – P. 910 – 9.
212. Verheul, H.M.W. Platelet: transporter of vascular endothelial growth factor/H.M.W.Verheul, K. Hoekman, S. Luykx-de Bakker et al.//*Clin Cancer.* – 1997. – V. 3. – № 12. – P. 2187 – 90.
213. Verschuren, J.J.W. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study/J.J.W.Verschuren, S. Trompet, I. Postmus //*PLoS One.* – 2012. – V. 7. – №8. – e42401. doi: 10.1371/journal.pone.0042401.
214. Virmani, R. Drug-eluting stents: are they really safe?/R. Virmani, F.D. Kolodgie, A. Farb//*Am Heart Hosp J.* – 2004. – V.2. – № 2. – P. 85 – 8.
215. Virmani, R. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimuseluting stent: should we be cautious?/R.Virmani, G. Guagliumi, A. Farb et al.//*Circulation.* – 2004. – V. 109. – № 6. – P. 701 – 5. doi: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4.
216. Virmani, R. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans/R.Virmani, F. Liistro, G. Stankovic et al.//*Circulation.* – 2002. – V.106. – № 21. – P.2649 – 51.
217. Vogiatzi, K. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention/K. Vogiatzi, S. Apostolakis, V. Voudris et al.//*J Thromb Thrombolysis.* –2010. – V.29. – № 1. – P. 134 – 40. doi: 10.1007/s11239-009-0338-y.
218. von Beckerath, N. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting end Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial/N. von Beckerath, D. Taubert, G. Pogatsa-Murray et al.//*Circulation.* – 2005. – V.112. – № 19. – P. 946 – 50.

219. Wartiovaara, U. Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation/U. Wartiovaara, P. Salven, H. Mikkola et al.//*Thromb Haemost.* – 1998. – V. 80. – № 7. – P.171 – 3.
220. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system/H.Weiler//*Crit Care Med.* –2010.– V.38.– № 2. S18 – 25.
221. Wessely, R. Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery/R. Wessely, B. Blaich, R.S. Belaiba et al.//*Thromb Haemost.* – 2007. –V. 97. – № 6. – P. 1003 – 12.
222. Wijns, W. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization./W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin et al.//*European Heart Journal.* – 2010. – V. 31. – № 20. – P. 2501 – 55.
223. Winckers, K. The role of tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis and arterial thrombosis/K.Winckers, H. ten Cate, T.M. Hackeng//*Blood.* – 2013. – V.27. – № 3. – P.119 – 32. doi: 10.1016/j.blre.2013.03.001.
224. Wood, J.P. Tissue factor pathway inhibitor-alpha inhibits prothrombinase during the initiation of blood coagulation/J.P. Wood, M.W. Bunce, S.A. Maroney et al.//*Proc Natl Acad Sci USA.* – 2013. – V.110. – № 44. – P.17838 – 43.
225. Wood, J.P. Biology of tissue factor pathway inhibitor/J.P.Wood, P.E. Ellery, S.A. Maroney et al.//*Blood.* – 2014. – V.123. – № 19. – P. 2934 – 43.
226. Wright, R.J. Effects of Acute Insulin-Induced Hypoglycemia on Indices of Inflammation/R.J. Wright, D.E. Newby, D. Stirling et al.//*Diabetes Care.* – 2010. – V.33. – № 7. – P.1591 – 7.
227. Yang, H. TMEM16F forms a Ca^{2+} activated cation channel required for lipidscrambling in platelets during blood coagulation/H.Yang, A. Kim, T. David et al.//*Cell.* – 2012. – V.151. – № 1. – P. 111 – 22.

228. Yang, Z. Thrombin-induced endothelium-dependent inhibition and direct activation of platelet-vessel wall interaction. Role of prostacyclin, nitric oxide, and thromboxane A₂/Z. Yang, U. Arnet, E. Bauer et al. //Circulation. – 1994. – V. 89. – № 5. – P. 2266 – 72.
229. Zania, P. Parstatin, the cleaved peptide on proteinase-activated receptor 1 activation, is a potent inhibitor of angiogenesis/P. Zania, D. Gourni, A.C. Aplin et al.//J Pharmacol Exp Ther. – 2009. – V. 328. – № 2. – P. 378 – 389. doi: 10.1124/jpet.108.145664.
230. Zavalloni, D. Prevalence of inherited thrombophilia in patients with documented stent thrombosis/D. Zavalloni, P. Presbitero, C. Lodigiani et al.//Circ J. – 2012. – V.76. – №8. – P.1874 – 9.
231. Zlokovic, B.V. Cytoprotective protein C pathways and implications for stroke and neurological disorders/B.V. Zlokovic, J.H. Griffin//Trends Neurosci. – 2011. – V.34. – № 4. – P. 198-209. doi: 10.1016/j.tins.2011.01.005.