

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПРЕДШЕСТВУЮЩИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Мельничникова О. С., Семенов А. П., Панов А. В.,
Сироткина О. В., Назарова И. А., Карпенко М. А., Вавилова Т. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мельничникова Ольга Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: olga4403@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.02.2019 и принята к печати 15.04.2019.

Резюме

Актуальность. Несмотря на применение инвазивных технологий и возможности современной фармакотерапии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), у пациентов сохраняются риски осложнений заболевания. Среди больных с ИБС выделяется особая группа — лица, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). Показано, что случившийся ранее ИМ повышает в дальнейшем риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. В ходе проведения клинического исследования по применению комбинации антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в этой группе пациентов наблюдалось снижение частоты сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем при монотерапии аспирином. Однако отмечалось увеличение частоты больших кровотечений, что являлось значимым ограничением использования комбинированной терапии, в связи с чем представляется актуальным выявление пациентов с ИБС и высоким тромботическим риском для индивидуализации терапии. В данном исследовании была проведена оценка активности образования тромбина с помощью интегрального метода оценки системы гемостаза — теста генерации тромбина (ТГТ) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе.

Цель. Исследовать активность тромбообразования с помощью ТГТ у больных ИБС с предшествующим ИМ. **Материалы и методы.** Обследовано 59 пациентов с диагнозом стабильная ИБС, госпитализированных для плановой реваскуляризации миокарда. Пациенты были разделены на подгруппы: 28 пациентов с ИМ в анамнезе (группа 1), 31 пациент без ИМ (группа 2). Группу контроля составили 31 человек без клинических проявлений атеросклеротического поражения коронарных сосудов (группа 3). Для исследования генерации тромбина у всех обследуемых был выполнен ТГТ по методу калибруемой автоматической тромбограммы (Thrombinoscope BV, Maastricht, Нидерланды). На основании кривых генерации тромбина были получены следующие параметры: LT (время инициации свертывания, мин); Peakthr (пиковая концентрация тромбина, нМоль); ttPeak (время достижения пика, мин); ETP (эндогенный тромбиновый потенциал, площадь под кривой генерации тромбина); VI (скорость образования тромбина, нМоль/мин).

Результаты. Обнаружено достоверное увеличение количества и скорости образования тромбина в группе 1 по сравнению с группой 2 и группой 3: Peakthr (304,09 [279,97–353,91] нМоль против 283,38 [209,07–313,54] и 258,86 [211,28–299,50] нМоль соответственно ($p < 0,01$)), VI (131,78 [111,98–158,38] нМоль/мин против 100,64 [56,33–122,19] и 77,96 [62,45–122,54] нМоль/мин соответственно ($p < 0,001$)). В тоже время у пациентов без ИМ в анамнезе наблюдается замедление временных показателей ТГТ — LT и ttPeak по сравнению с группой 1 и 3 ($p < 0,05$). Обнаружена достоверная положительная связь между ETP и уровнем общего холестерина ($r = 0,35$; $p = 0,01$), ЛПНП ($r = 0,32$; $p = 0,02$) в общей группе пациентов с ИБС.

Заключение. У больных ИБС, перенесших ИМ, с помощью ТГТ имеет место увеличение количества и скорости образования тромбина, что определяет перспективность применения теста для оценки тромботического риска с целью выделения лиц, которым показано усиление антитромботической терапии.

Ключевые слова: тромбин, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тест генерации тромбина.

Для цитирования: Мельничникова О.С., Семенов А.П., Панов А.В. и соавт. Исследование генерации тромбина у больных со стабильной ишемической болезнью с предшествующим инфарктом миокарда. *Трансляционная медицина*. 2019; 6(2):37–45.

////////////////////////////////////

EVALUATION OF THROMBIN GENERATION IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH A PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION

Melnichnikova O. S., Semenov A. P., Panov A. V., Sirotkina O. V., Nazarova I. A., Karpenko M. A., Vavilova T. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Melnichnikova Olga S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: olga4403@gmail.com

Received 15 February 2019; accepted
15 April 2019.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. Despite invasive technologies and the advancement of modern pharmacotherapy in the treatment of coronary artery disease (CAD), patients still have risks of complications. There is a special group of patients with CAD with a prior myocardial infarction (MI). As demonstrated, a prior MI increases risk of recurring cardiovascular events. Thus, there was a decrease in the frequency of such events to a greater extent than that with aspirin monotherapy in the clinical study on combined antiplatelet and anticoagulant therapy in this group. By contrast, there was an increase in the frequency of large bleeding, which is a significant limitation of the combined therapy. Therefore, it is relevant to identify subjects with CAD and high thrombotic risk for individualization of therapy. In this study, the activity of thrombin formation was assessed with help of an integral hemostasis assessment method — a thrombin generation test (TGT) in patients with CAD regarding the presence or absence of MI in anamnesis. **Objective.** Investigation of the thrombogenic activity with the help of TGT in patients with CAD with a prior MI. **Materials and methods.** A total of 59 patients with a diagnosis of stable CAD hospitalized for myocardial revascularization were examined. Of these, 28 patients who had a history of MI (group 1), and 31 patients without previous MI (group 2). The control group consisted of 31 people without clinical manifestations of atherosclerosis. In vitro thrombin generation in platelet-poor plasma was measured by means of the calibrated automated thrombogram method (Thromboscope BV, Maastricht, the Netherlands). Four parameters were derived from the thrombin generation curves: LT (lag time — initiation phase of coagulation, min), Peakthr (peak thrombin concentration, nmol), ttPeak (time to peak concentration, min), ETP (endogenous thrombin potential — area under the thrombin generation curve), and VI (velocity index of thrombin generation, nmol/min). **Results.** A significant increase in TGT parameters was revealed in Group 1 compared to Group 2 and control group: the peak height of thrombin (304.09 [279.97–353.91] nmol vs 283.38 [209.07–313, 54] and 258.86 [211.28–299.50] nmol, respectively ($p < 0.01$)) and the VI thrombin (131.78 [111.98–158.38] nmol/min vs 100.64 [56.33–122.19] and 77.96 [62.45–122,54,] nmol/min, respectively, ($p < 0.001$)). There was a significant positive correlation between ETP and total cholesterol level ($r = 0.35$, $p = 0.01$), LDL ($r = 0.32$, $p = 0.02$) in the general group of patients with CAD. **Conclusion.** In patients with CAD and prior MI, a higher quantity and rate of thrombin formation were found by TGT, determining the test perspectivity for assessment of thrombotic risk in order to isolate subjects with an indication for more strong antithrombotic therapy.

Key words: thrombin, ischemic heart disease, myocardial infarction, thrombin generation test.

For citation: Melnichnikova OS, Semenov AP, Panov AV et al. Evaluation of Thrombin Generation in Patients with Stable Coronary Artery Disease with a Prior Myocardial Infarction. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019; 6(2):37–45. (In Russ.)

Список сокращений:

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ОХ — общий холестерин; ТГТ — тест генерации тромбина; ЕТР — endogenous thrombin potential (эндогенный тромбиновый потенциал); LT — lag time (время инициации свертывания); Peakthr — Peak thrombin (пиковая концентрация тромбина); ttPeak — time to peak (время достижения пиковой концентрации тромбина); VI — velocity index (скорость образования тромбина).

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой глобальную проблему для здравоохранения во всем мире, будучи одной из ведущих причин заболеваемости и смертности [1]. Лечение ИБС преследует две цели: устранение симптомов, предупреждение инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Медикаментозная терапия стабильной ИБС включает препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз (антиагреганты, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы) и дополняется хирургической реваскуляризацией миокарда. Основными методами инвазивного лечения ИБС являются коронарное шунтирование и чрескожные коронарные вмешательства, которые позволяют в значительной степени уменьшить, либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром.

Несмотря на возможности современной комплексной терапии ИБС, у пациентов сохраняются риски осложнений заболевания, включая фатальные — так называемый остаточный, «резидуальный» риск. Среди его возможных патогенетических механизмов рассматриваются липидные нарушения (остаточный «холестериновый» риск), агрессивный воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке (АБ) (остаточный «воспалительный» риск), высокая активность тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза (остаточный «тромботический» риск). Последними достижениями в лечении ИБС, построенными на понимании патогенеза «резидуального» риска, явилось использование моноклональных антител (ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, ингибиторы ИЛ-1b) и предложение использования комбинированной антитромботической терапии — совместного применения антикоагулянтов и антиагрегантов.

Указанные практики требуют дальнейшего клинического подтверждения и совершенствования инструментальных и клинико-лабораторных маркеров для правильного выбора соответствующего вида терапии.

Особой группой пациентов с ИБС являются пациенты, перенесшие ИМ, который значительно повышает риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий. Показано, что ИМ активизирует адренергический путь симпатической нервной системы и гемопоз в костном мозге. Это приводит к увеличению лейкоцитарной инфильтрации в очаг уже существующей атеросклеротической бляшки и повышает сердечно-сосудистый риск [2]. Улучшение прогноза больных ИБС, в том числе перенесших ИМ, можно достигнуть посредством усиления антитромботической терапии. Такой подход был успешно реализован в ходе проведения рандомизированного клинического исследования COMPASS. Комбинация ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки (так называемая «сосудистая доза») с аспирином 100 мг однократно позволила снизить частоту сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем монотерапия аспирином [3]. Однако комбинация антиагреганта с антикоагулянтом приводила к увеличению частоты больших кровотечений, хотя и без значимого возрастания жизнеугрожающих или фатальных геморрагий. Именно риски кровотечения могут стать основным ограничением для активного внедрения комбинированной терапии при стабильной ИБС. С этих позиций представляется актуальным совершенствование технологий выделения лиц с неблагоприятным или быстро прогрессирующим течением атеросклеротического поражения коронарных артерий и высоким резидуальным тромботическим риском для индивидуализации терапии. Поскольку к такой группе (относятся?) лица с ИМ в анамнезе, в данном исследовании была проведена оценка активности тромбинообразования с помощью ТГТ у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ранее ИМ.

Материалы и методы*Группы исследования*

Всего было обследовано 59 пациентов с диагнозом стабильная ИБС (43 мужчин, 16 женщин) в возрасте от 35 до 81 года, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для плановой реваскуляризации миокарда. Основная группа пациентов была разделена по наличию или отсутствию ИМ в анамнезе на следующие подгруппы: 28 пациентов (22 мужчин, 6 женщин) в возрасте от 35 до 78 лет перенесли ранее ИМ (группа 1) и 31 пациент с ИБС (22 мужчин, 9 женщин) от 43 до 69 лет с ИБС без ИМ (группа 2). В контрольную группу вошли 31 человек (17 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 23 до 61 года без клинических проявлений атеросклероза (группа 3).

Пациенты были обследованы непосредственно перед вмешательством, все они получали двойную антиагрегантную терапию (аспирин и клопидогрел в стандартной или нагрузочной дозировке). Все пациенты имели низкий риск кровотечений (по шкале HAS-BLED менее 3 баллов).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Лабораторные методы

Материалом для исследования были плазма и сыворотка крови от пациентов с ИБС и людей без клинических проявлений атеросклероза.

Обследование пациентов с ИБС включало общеклинические методы исследования, биохимический анализ, в том числе липидограмму, исследование параметров коагулограммы, а также исследование функциональной активности тромбоцитов с помощью индуцированной импедансной агрегатометрии.

Во всех группах исследования был выполнен ТГТ. Принцип метода заключается в детекции скорости и количества образующейся флюорогенной молекулы в результате расщепления тромбином субстрата (Thrombinoscope BV, Нидерланды) с использованием прибора Fluoroskan Ascent® (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

На кривой генерации тромбина рассчитывались показатели, представленные на рисунке 1. Скорость образования тромбина (VI, нМоль/мин) рассчитывали по формуле [4]:

$$VI \text{ (velocity index) тромбина} = \text{Peakthr} / (\text{ttPeak} - \text{Lag time}).$$

Для оценки функциональной активности тромбоцитов использовался метод индуцированной импедансной агрегатометрии на анализаторе Chronolog 700 («CHRONO LOG», США). В качестве индукторов агрегации были использованы: арахидоновая кислота (0,5 мкмоль/л), АДФ в (5 и 10 мкмоль/л), коллаген (2 мкг/мл).

Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 21.0). Количественные данные описывали с помощью медианы, 25 и 75 перцентиля $Me [Q_1 - Q_3]$. Анализ качественных данных проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона, либо точным критерием Фишера. Для сравнения двух независимых переменных использовали тест Манна-Уитни, при количестве групп больше двух — критерий Краскала-Уолиса. Для изучения связи между количественными переменными использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате оценки основных факторов сердечно-сосудистого риска в группах пациентов с ИБС,

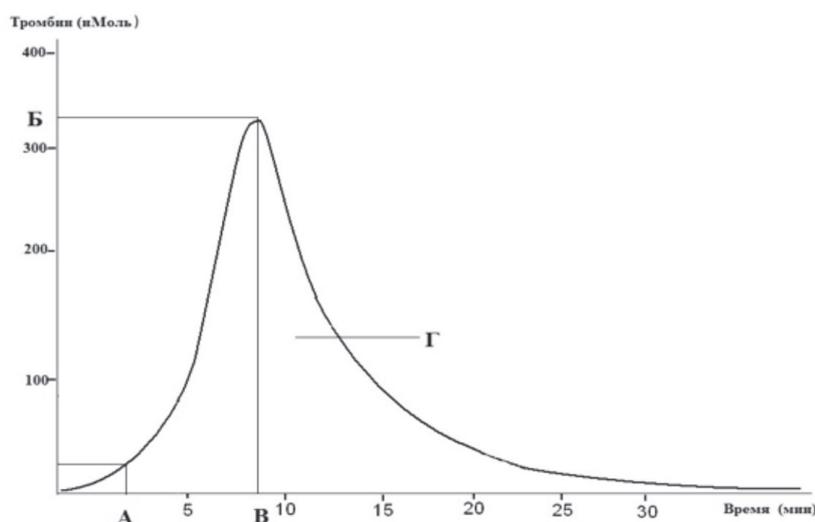


Рис. 1. Кривая генерации тромбина и измеряемые параметры:

a — время инициации свертывания, мин (Lag time/LT); *б* — пиковая концентрация тромбина, нМоль (Peak thrombin/Peakthr); *с* — время достижения пиковой концентрации тромбина, мин (Time to peak/ttPeak); *г* — площадь под кривой, эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль/мин (ETP)

сформированных в зависимости от ИМ в анамнезе, не было обнаружено достоверных различий (табл. 1).

Сравнение результатов исследования ТГТ у пациентов с ИБС и в группе контроля показало, что пациенты с наличием в анамнезе ИМ имеют достоверное повышение количественных и укорочение временных показателей. Тромбиновый потенциал (ЕТР) в группе с ИМ в анамнезе составил 1767,00 [1554,50–1819,50], что значимо выше по сравнению с группой контроля — 1486,00 [1414,00–1784,25], ($p < 0,05$). Также в группе пациентов с предшествующим ИМ значение Peakthg достоверно выше по сравнению с группой без ИМ и с группой без клинических проявлений атеросклероза: 304,09 [279,97–353,91] нМоль против 283,38 [209,07–313,54] нМоль и 258,86 [211,28–299,50]

нМоль соответственно ($p < 0,01$). Обнаружено достоверное удлинение временных показателей LT и ttPeak у пациентов без ИМ в анамнезе по сравнению с пациентами с ИМ и группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 2).

Расчетный показатель скорости образования тромбина в группе ИБС с ИМ был существенно выше по сравнению с группой без ИМ и с группой без клинических проявлений атеросклероза: 131,78 [111,98–158,38] нМоль/мин против 100,64 [56,33–122,19] нМоль/мин и 77,96 [62,45–122,54] нМоль/мин, соответственно, ($p < 0,001$) (рис. 2).

В результате оценки функциональной активности тромбоцитов отмечено угнетение активности тромбоцитов в ответ на введение всех индукторов. Показатели индуцированной импедансной агре-

Таблица 1 . Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

Факторы риска	Пациенты с ИБС с ИМ (n = 28)	Пациенты с ИБС без ИМ (n = 31)
Возраст, лет Me [Q ₁ –Q ₃]	63,0 [56,0–71,0]	59,5 [57,0–63,0]
Общ. холестерин, ммоль/л Me [Q ₁ –Q ₃]	4,3 [3,8–5,3]	4,5 [3,9–5,0]
Сахарный диабет, % (n)	32,1(9)	38,7(12)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q ₁ –Q ₃]	28,8 [25,1–32,4]	29,0 [27,7–33,3]
Соотношение по полу М /Ж, n	22 /6	22/9
Артериальная гипертензия, % (n)	89,2 (25)	80,6 (25)
Курение, % (n)	64,3 (18)	74,2 (23)

Таблица 2. Показатели теста генерации тромбина у пациентов с ИБС в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Показатели	Группа 1 (n = 28)	Группа 2 (n = 31)	Группа 3 (n = 31)	p
LT, мин	2,33 [2,30–2,67]	2,76 [2,55–3,20]	2,43 [2,00–2,76]	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ЕТР, нМоль\мин	1767,00 [1554,50–1819,50]	1717,50 [1538,00–1945,75]	1486,00 [1414,00–1784,25]	$p_{1-2} < 0,05$
Peak, нМоль	304,09 [279,97–353,91]	283,38 [209,07–313,54]	258,86 [211,28–299,50]	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
ttPeak, мин	5,00 [4,50–5,17]	6,00 [5,00–7,20]	5,33 [4,80–6,50]	$p_{2-3} < 0,01$

Примечания: группа 1 — пациенты с ИБС и ИМ; группа 2 — пациенты с ИБС без ИМ; группа 3 — группа контроля.

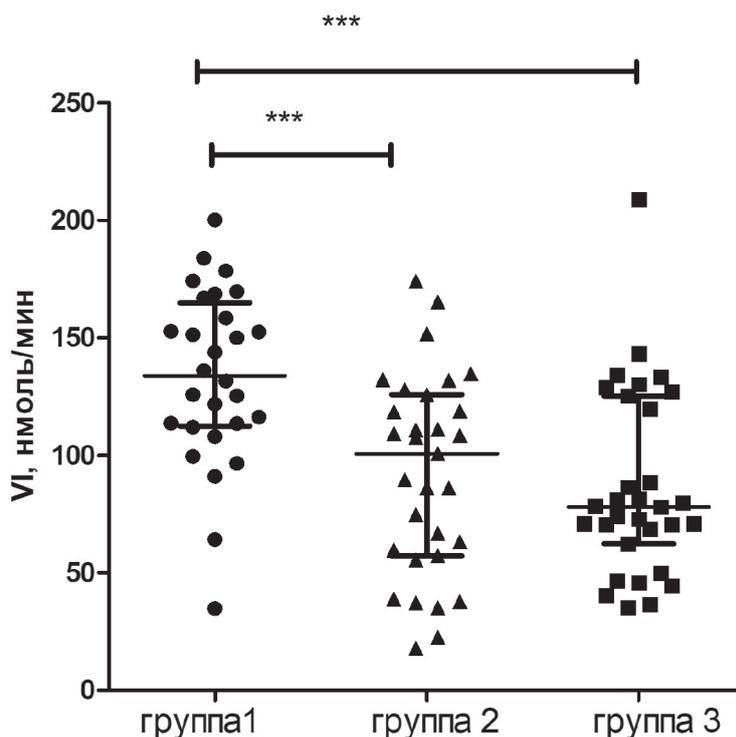


Рис. 2. Скорость образования тромбина (VI тромбина) у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе:

диапазонами показана медиана и 75/25 перцентиль; *** — достоверные различия при $p < 0,001$; группа 1 — пациенты с ИБС и ИМ; группа 2 — пациенты с ИБС без ИМ; группа 3 — группа контроля

гатометрии не отличались достоверно в исследованных группах. Среднее значение электрического сопротивления, измеренного на проводниках агрегометра при введении индукторов АДФ и арахидоновой кислоты, равнялось нулю, что говорит о полном подавлении активности тромбоцитов в ответ на прием антиагрегантов. Реакция на коллаген также была снижена и достоверно не отличалась у пациентов с и без ИМ в анамнезе (3,0 [2,0–6,5] Ом против 5,0 [2,5–8,5] Ом, $p > 0,05$).

По данным корреляционного анализа обнаружена достоверная положительная слабая связь ЕТР с концентрацией общего холестерина (ОХ) ($r = 0,35$; $p = 0,01$) и липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) ($r = 0,32$; $p = 0,02$) в общей группе пациентов с ИБС (рис. 3, а и 3, б соответственно).

Обсуждение

Современные представления о патогенезе атеротромбоза, который остается главной причиной летальности пациентов с ИБС, указывают на тесную взаимосвязь образования атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза на ее поверхности. Комбинированное применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов является стандартным подходом стартового лечения острых форм ИБС. Попытки применения

такого сочетания у пациентов со стабильными формами ИБС, при отсутствии особых показаний (фибрилляции предсердий, наличия клапанных протезов), сопровождались несопоставимым с потенциальной пользой ростом числа значимых, в том числе фатальных, кровотечений. Лишь в 2017 году было успешно завершено исследование, посвященное применению прямого ингибитора фактора Ха в «сосудистой дозе» совместно с аспирином у пациентов со стабильной ИБС и заболеваниями периферических артерий, в котором участники были рандомизированы в 3 группы лечения: ривароксабан 2,5 мг два раза в сутки в дополнение к приему аспирина 100 мг один раз в сутки, только ривароксабан 5 мг два раза в сутки либо только аспирин 100 мг один раз в сутки. Группа комбинированной терапии показала существенное снижение ишемических событий и смертности с компромиссным увеличением случаев тяжелых кровотечений. Чистая клиническая польза по соотношению сосудистые события/инсульт/ИМ/смертельное кровотечение/симптоматическое кровотечение в критический орган составила 4,7 % против 5,9 % в группе принимавших только аспирин, $p < 0,001$ [3]. Результаты этого исследования подтвердили гипотезу о значимом влиянии прокоагулянтных изменений системы гемостаза

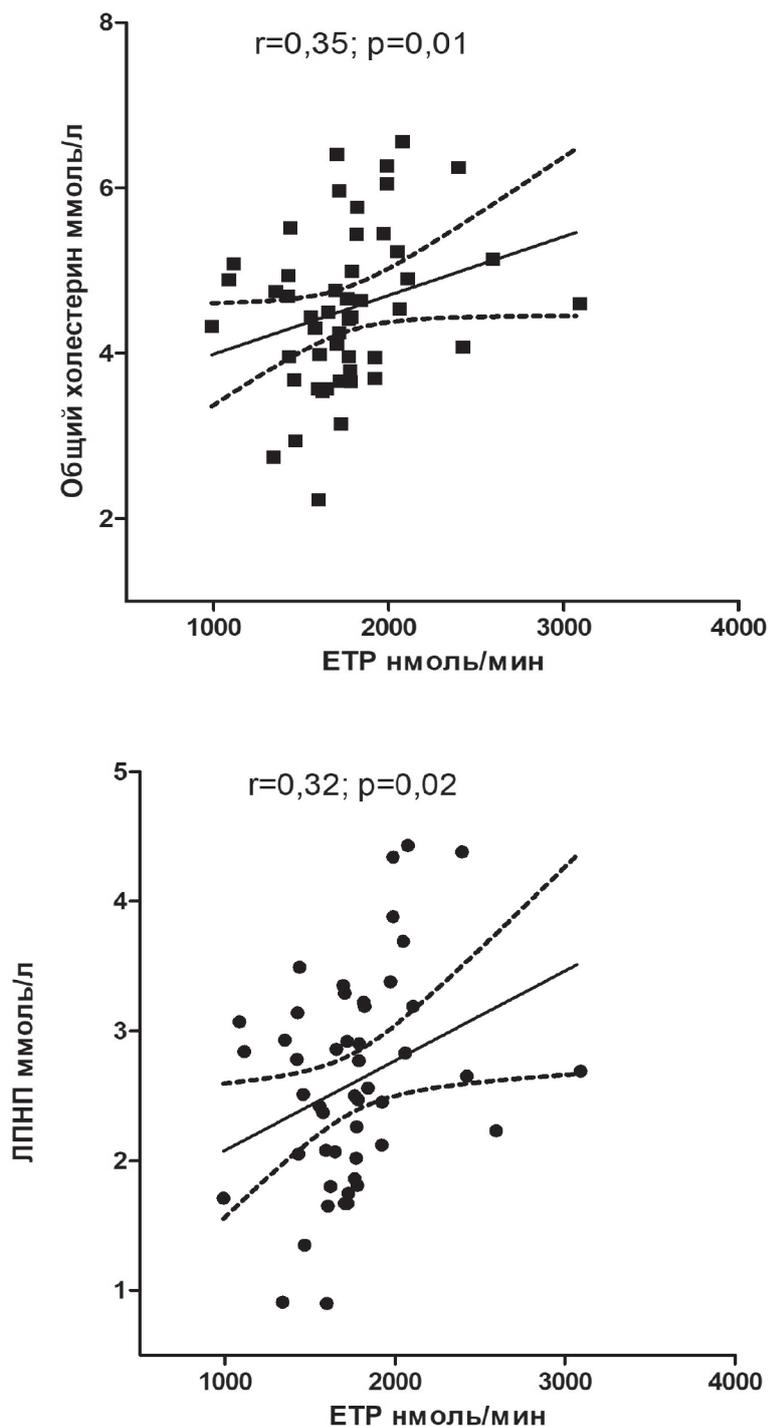


Рис. 3. Корреляционные связи между эндогенным тромбиновым потенциалом (ETP) в исследовании ТГТ и концентрацией общего холестерина (а) и липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) (б) у пациентов с ИБС

при атеротромбозе и возможности коррекции этого состояния у больных со стабильным течением атеросклероза коронарных и периферических артерий. В то же время очевидное и прогнозируемое повышение риска кровотечений при комбинированном применении аспирина и антикоагулянта актуализирует задачу выделения лиц, которым

предлагаемая инновационная технология особенно необходима, и позволит принести наибольшую пользу, несмотря на потенциальные риски осложнений. Кроме обсуждаемых в настоящее время клинико-инструментальных характеристик пациентов, перспективным представляется дополнительная оценка активности плазменного звена ге-

мостаза, которая может оказаться полезной в принятии решения об инициации комбинированной терапии.

В нашем исследовании мы проанализировали результаты ТГТ у пациентов ИБС, перенесших ранее ИМ, которые, по данным литературы, имеют повышенный риск повторных сердечно-сосудистых событий, причем не только в зоне так называемой «инфаркт-связанной» артерии [2]. В работе авторов во главе с Borissoff отмечена «J-образная зависимость» между ЕТР и течением ИБС, описанная ранее как тромбиновый парадокс. Самые низкие значения ЕТР соответствовали средней степени стеноза коронарных артерий, умеренно повышенные — начальному этапу формирования АБ, а высокие значения тромбинового потенциала ассоциированы с тяжелым поражением коронарного русла [5]. Показано, что безрецидивная выживаемость у лиц с самым низким значением ЕТР была намного ниже, чем у пациентов с самым высоким уровнем ЕТР ($p = 0,004$) [6]. В другом исследовании было продемонстрировано, что у пациентов, перенесших в течении предшествующих 6 месяцев ИМ, низкие значения ЕТР и высокие уровни D-димера являются прогностически значимыми в оценке риска повторных сосудистых событий [7]. Отмечено, что у пожилых людей только нормализованное отношение Peakthr достоверно связано с сердечно-сосудистыми событиями [8]. При исследовании ТГТ у пациентов с тромбозом стента обнаружено увлечение генерации тромбина и снижение чувствительности к активированному протеину С по сравнению с пациентами без тромбоза стента. Авторы предполагают, что значимый вклад в формирование состояния гиперкоагуляции вносит контактная активация свертывающей системы и ослабление антикоагулянтной системы протеина С [9]. Ранее в наших работах подобное угнетение системы протеина С было обнаружено у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [10]. Кроме того, у пациентов с ИБС установлена достоверная связь между повышением ЕТР и повторной реваскуляризацией миокарда [11].

Учитывая значимую роль активации прокоагулянтного потенциала в прогрессировании и дестабилизации АБ, мы проанализировали связь показателей ТГТ с параметрами липидограммы и маркерами воспаления. В результате была обнаружена положительная связь между ЕТР и концентрацией ОХ, ЛПНП в общей группе больных ИБС. При изучении факторов риска развития ИБС Olivieri с соавторами показали, что Apo C-III является независимым прогностическим маркером развития этого

заболевания и он достоверно связан с увлечением уровня ЕТР и Peakthr [12]. Так, в исследовании ТГТ у 448 здоровых лиц было показано, что увеличение уровня ЕТР достоверно коррелирует с повышением концентрации триглицеридов, ОХ и ЛПНП в сыворотке крови [13].

В настоящем исследовании наблюдалось парадоксальное увлечение временных показателей у пациентов с ИБС, не имевших в анамнезе ИМ. LT у них составляло 2,76 (2,55–3,20) мин, что достоверно выше по сравнению со значениями этого показателя у пациентов с ИМ в анамнезе и группы без атеросклероза — 2,33 (2,30–2,67) мин и 2,43 (2,00–2,76) мин соответственно. Это наблюдение было отмечено ранее в наших работах и в исследованиях других авторов [14, 15]. Предположительно, этот эффект возникает в результате компенсаторной активации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который является естественным антикоагулянтом и предупреждает повышенную генерацию тромбина [7, 15]. Таким образом, по данным литературных источников, имеется тенденция к увлечению генерации тромбина у пациентов с ИБС, но эти эффекты невелики и результаты научных исследований зачастую являются противоречивыми.

Заключение

В нашем исследовании выявлена активация генерации тромбина у пациентов с ИБС и ИМ в анамнезе, что подтверждает представления об особом тромботическом риске у данной категории больных, определяющем высокий общий «резидуальный» риск. Сложность в изучении вклада генерации тромбина в атерогенез и многофакторность самого этого процесса требуют дальнейшего накопления информации на основе развернутых исследований с включением большего количества пациентов. Принимая во внимание важную роль тромбоцитов в генерации тромбина и их хорошо известное участие в атеротромбозе, перспективно изучение ТГТ в богатой тромбоцитами плазме. Установленные особенности ТГТ у пациентов с перенесенным ИМ, которые представляют собой когорту больных крайне высокого риска, позволяют предполагать перспективность применения рассматриваемого теста в рамках риск-стратификации больных ИБС для принятия решения о применении комбинированной антитромботической терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146–e603.
2. Libby P, Nahrendorf M, Swirski FK. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded “Cardiovascular Continuum”. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(9):1091–1103.
3. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–30.
4. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem*. 2016;62(5):699–707.
5. Borissoff JI, Joosen IA, Versteyle MO et al. Accelerated in Vivo Thrombin Formation Independently Predicts the Presence and Severity of CT Angiographic Coronary Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(12):1201–1210.
6. Schneider JG, Isermann B, Kleber ME et al. Inverse Association of the Endogenous Thrombin Potential (ETP) with Cardiovascular Death: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):139–144.
7. Smid M, Dielis AW, Winkens M et al. Thrombin Generation in Patients with a First Acute Myocardial Infarction. *J Thromb Haemost*. 2011;9(3):450–456.
8. Loeffen R, Winckers K, Ford I et al. Associations Between Thrombin Generation and the Risk of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Results from the PROSPER Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):982–988.
9. Loeffen R, Godschalk TC, van Oerle R et al. The Hypercoagulable Profile of Patients with Stent Thrombosis. *Heart*. 2015;101(14):1126–1132.
10. Yudina VA, Melnichnikova OS, Chernyh SG et al. Thrombin Generation Assay in Patients with Coronary Artery Disease Having Indications for Coronary Stenting. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina=Preventive and clinical medicine*. 2018;1(66):44–49. In Russian [Юдина В. А., Мельничникова О. С., Черных С. Г. и др. Тест генерации тромбина у больных стабильной ишемической болезнью сердца, имеющих показания к стентированию коронарных артерий. Профилактическая и клиническая медицина. 2018;1(66):44–49].
11. Napalkova OS, Emanuel VL, Karpenko MA et al. Thrombin Generation Test in Risk Assessment for Reoperation of Myocardium Revascularization. *Tromboz, gemostaz i reologiya=Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2016;1(65):65–71. In Russian [Напалкова О. С., Эмануэль В. Л., Карпенко М. А. и др. Тест генерации тромбина в оценке риска повторной операции ревааскуляризации миокарда. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016;1(65):65–71].
12. Olivieri O, Martinelli N, Girelli D et al. Apolipoprotein C-III predicts Cardiovascular Mortality in Severe Coronary Artery Disease and Is Associated with an Enhanced Plasma Thrombin Generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8(3):463–471.
13. Kim JA, Kim JE, Song SH et al. Influence of Blood Lipids on Global Coagulation Test Results. *Ann Lab Med*. 2015;35(1):15–21.
14. Napalkova OS, Lapina VM, Vavilova TV et al. Thrombin Generation Test in Diagnosis of Hypercoagulability in Patients with Atherosclerosis. *Medicinskij Alfavit=Medical alphabet*. 2016;4(23 (286)):29–33. In Russian [Напалкова О. С., Лапина В. М., Лапин С. В. и др. Тест генерации тромбина в диагностике гиперкоагуляции у пациентов с атеросклерозом. Медицинский Алфавит. 2016;4(23 (286)):29–33].
15. Winckers K, Siegerink B, Duckers C et al. Increased Tissue Factor Pathway Inhibitor Activity is Associated with Myocardial Infarction in Young Women: Results from the RATIO Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2243–2250.

Информация об авторах:

Мельничникова Ольга Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ клинической ангиологии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович, заведующий кардиологическим отделением № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панов Алексей Владимирович, д.м.н., заведующий НИО ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Назарова Ирина Алексеевна, ординатор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпенко Михаил Алексеевич, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-лечебной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Melnichnikova Olga S., PhD, Senior Scientist Researcher, Scientific Research Laboratory of Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre;

Semenov Andrey P., No. 7 Heart Disease Department Head, Almazov National Medical Research Centre;

Panov Alex V., MD, PhD, Dr. Sc., Head of Research for Coronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., Dr. Sc., Professor, Laboratory Medicine and Genetic Department, Almazov National Medical Research Centre;

Nazarova Irina A., Laboratory Medicine and Genetic Department Resident, Almazov National Medical Research Centre

Karpenko Michael A., MD, PhD, Dr. Sc., Deputy Scientific and Clinical Director, Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., MD, PhD, Dr. Sc., Professor, Laboratory Medicine and Genetic Department Head, Almazov National Medical Research Centre.