

УДК 616.132.2-008.6-036.11-02:616.151.5

С. С. ГАЛИЦКАЯ¹, Н. П. МИТЬКОВСКАЯ², Т. В. СТАТКЕВИЧ²,
А. С. ПОСТОЯЛКО¹, Е. Н. ГУБАРЬ¹

**СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

¹Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь, e-mail: info@vip-clinic.by

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В статье приведены результаты обследования 158 пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым выполнено эффективное чрескожное коронарное вмешательство. Изучены некоторые показатели системы гемостаза (Д-димер, антитромбин III, тромбоциты, фибриноген) и маркеры воспаления (Sp-селектин, матриксная металлопротеиназа-9) у пациентов в зависимости от развития в остром периоде инфаркта миокарда неблагоприятных исходов в виде рецидивирующих коронарных событий и летальности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбоз, чрескожное коронарное вмешательство.

S. S. GALITSKAYA¹, N. P. MITKOVSKAYA², T. V. STATKEVICH²,
A. S. POSTOYALKO¹, E. N. GUBAR¹

**HEMOSTATIC SYSTEM AND INFLAMMATION MARKERS IN PREDICTING OUTCOMES
OF ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME**

¹Republican Clinical Medical Center of the Presidential Property Management Directorate, Minsk, Belarus, e-mail: info@vip-clinic.by

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

We present the results of examination of 158 patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome who underwent effective percutaneous coronary intervention. We analyzed certain hemostatic profile parameters (D-dimer, antithrombin III, platelets, fibrinogen), and inflammatory markers (Sp-selectin, matrix metalloproteinase-9) in patients depending on the development of recurrent coronary events and mortality in the acute period of myocardial infarction.

Keywords: acute coronary syndrome, thrombosis, percutaneous coronary intervention.

Введение. В настоящее время доказано, что в основе патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) лежит цепь патологических событий – дестабилизация, разрыв или изъязвление атеросклеротической бляшки, последующая активация тромбоцитарного и плазменного гемостаза, развитие стенозирующего или окклюзирующего коронарного тромбоза [1]. Ключевая роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки отводится иммуновоспалительным процессам. По данным исследований, повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), селектинов, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка), а также увеличение общего количества лейкоцитов и ряда субстанций (липопротеина А, аполипопротеина В, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. Изучение ранних стадий атеросклероза и атеротромбоза, в частности развития эндотелиальной дисфункции, является перспективным в отношении прогнозирования острых коронарных событий и их осложнений. При эндотелиальной дисфункции происходит изменение структурно-функционального состояния эндотелия, проявляющееся вазоконстрикцией, тромбозом, воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток, наблюдаются дисбаланс вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, увеличение экспрессии молекул межклеточной

адгезии и селектинов, провоспалительных цитокинов, фактора Виллебранда и С-реактивного белка [4, 5]. Провоспалительные цитокины путем активации эндотелия, индукции молекул адгезии поддерживают локальное воспаление в атеросклеротической бляшке.

Селектины относятся к молекулам межклеточной адгезии, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Растворимый Р-селектин (sP-селектин) представляет собой гликопротеид плотных гранул тромбоцитов. По имеющимся данным, sP-селектин является тромбовоспалительной молекулой, принимающей участие в адгезии и агрегации тромбоцитов, а также во внутриклеточной сигнализации воспалительных процессов.

В ряде исследований показано, что высокий уровень sP-селектина обладает высокой прогностической ценностью в отношении развития ишемической болезни сердца и является маркером раннего атеросклероза [6].

Изучение предикторов неблагоприятных коронарных событий у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), показало, что предиктором развития тромбоза стента в отдаленном периоде является повышение уровня sP-селектина на 10-е сутки [7]. В другом исследовании в качестве предикторов повторных коронарных событий у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ, выделены молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sP-селектин, ММП-9 и ТИМП-1. Прогностическая значимость в отношении развития рестеноза стента продемонстрирована для ММП-9 и ТИМП-1, а в отношении развития его тромбоза – для sP-селектина [8].

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) играет важную роль как в обеспечении баланса жизнедеятельности внеклеточного матрикса миокарда, так и в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Из всех ММП в нормальном участке сосудистой стенки можно обнаружить только ММП-2, а в уязвимой атеросклеротической бляшке выявляется активность ряда ММП: ММП-1, ММП-2, ММП-7, ММП-9 и ММП-12 [9]. Наибольший интерес представляет изучение ММП-9, которая осуществляет деградацию коллагена IV типа, содержащегося в базальной мембране, и непосредственно участвует в повреждении атеросклеротической бляшки. Известно, что уровень ММП-9 и ее ингибиторов отражает степень коронарного атеросклероза [10]. Изучение уровня ММП-9 у пациентов в возрасте 60–79 лет показало, что он ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [11].

Непосредственную роль в развитии стенозирующего либо окклюзирующего тромбоза при ОКС играют звенья системы гемостаза.

При разрыве атеросклеротической бляшки из макрофагов бляшки высвобождается ряд тромбогенных субстанций – фактор Виллебранда и тканевой фактор. С участием высвобожденных субстанций и факторов свертывания происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, формирование первичного тромбоцитарного тромба. Для необратимой агрегации тромбоцитов необходим фибриноген [12]. В ходе тромбообразования фибриноген под действием тромбина превращается в нерастворимый фибрин.

Параллельно с активацией свертывающей системы запускается система фибринолиза с участием пламина, направленная на разрушение фибринового каркаса тромба. Как известно, эндогенный фибринолиз является защитным механизмом от длительной артериальной тромбоцитарной окклюзии, которая может приводить к перманентному повреждению тканей. Процесс артериального тромбообразования является активным и динамичным, нормально функционирующая эндогенная система фибринолиза может предотвратить формирование тромба до развития полной окклюзии либо вызвать разрушение окклюзирующего тромба до начала значительного повреждения тканей. Имеются данные о наличии феномена спонтанной реперфузии у 15–20 % пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, что ассоциируется со значительно более низкой частотой летальных исходов, рецидивирующих коронарных событий и застойной сердечной недостаточности [13]. Фибринолитическая система в основном адаптирована к лизису фибрина, но при чрезмерной активации фибринолиза возможен и лизис фибриногена. При расщеплении молекул фибрин-полимера образуются более мелкие фрагменты, известные как продукты деградации фибрина – тримеры, Д-димеры, имеющие в своем составе ковалентную связь между Д-доменами фрагментов молекулы фибрина [14].

Д-димер является одним из основных показателей активации системы гемостаза, свидетельствуя о синтезе и деградации фибрина [15, 16]. Так как острая ишемия миокарда развивается вследствие тромботической окклюзии коронарных артерий, логично предположить повышение уровня Д-димера на фоне локального коронарного тромбоза. Проведен ряд работ по диагностической ценности определения уровня Д-димера в отношении синдрома боли в грудной клетке. Как известно, определение уровня тропонина является «золотым стандартом» диагностики ИМ, однако повышение уровня данного показателя наблюдается не ранее чем через 3–4 ч от появления симптомов, в то время как повышение уровня Д-димера происходит раньше маркеров повреждения миокарда. Показано, что повышенный уровень Д-димера может быть независимым диагностическим маркером ИМ, причем его ценность повышается в комбинации с данными электрокардиографии и анамнеза. Однако следует отметить и существенные ограничения данного диагностического маркера. Так как повышение уровня Д-димера коррелирует с величиной тромба, повышение уровня данного показателя в случае коронарной окклюзии может быть намного ниже, чем при других патологических состояниях [17].

В ряде работ продемонстрировано, что повышенный уровень Д-димера у пациентов, перенесших ОКС, ассоциируется с повышенным риском осложнений и развитием повторных тромботических событий [18, 19]. В долгосрочном проспективном 7-летнем исследовании, включавшем обследование 871 пациента с подозрением на ОКС, было показано, что высокие уровни пентраксина 3, Д-димера и мозгового натрийуретического пептида являются независимыми долгосрочными предикторами смертности от всех причин у пациентов с подозрением на ОКС [20].

Важным участником антикоагулянтной активности плазмы является антитромбин III, который ингибирует почти все ферменты коагуляционного каскада. Антитромбин III обеспечивает практически 90 % антикоагулянтной активности крови. К основным ингибируемыми ферментам относятся фактор Ха, IXa и тромбин (фактор IIa). Кроме того, антитромбин III также ингибирует факторы XIIa, XIa и тканевой фактор V. Снижение уровня антитромбина III является фактором тромбогенного риска. Ингибиторная активность антитромбина III значительно повышается в присутствии гепарина. Поскольку антитромбин III является основным ингибитором процессов тромбообразования, а его количественная или функциональная недостаточность может приводить к развитию тромбозов, важным является мониторинг и контроль данного показателя.

Учитывая сохраняющийся риск развития рецидивирующих коронарных событий и летальности даже после успешно выполненного ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST, важным является изучение возможных нарушений системы гемостаза в стратификации пациентов с высоким риском осложнений [21].

Цель настоящего исследования – изучить особенности некоторых показателей системы гемостаза, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, в зависимости от исходов острого периода инфаркта миокарда.

Материалы и методы исследования. Обследовано 158 пациентов (возраст от 36 до 86 лет) с ОКС с подъемом сегмента ST, которым в соответствии с протоколом ведения выполнено ЧКВ. В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям: наличие болевого синдрома в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 мин давностью до 12 ч, подъема сегмента ST на электрокардиограмме в точке J более 0,2 мВ (2 мм) в отведениях V₁, V₂, V₃ и более 0,1 мВ (1 мм) в остальных отведениях либо предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; выполнение эффективного ЧКВ. У всех пациентов выполнена ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии с достижением эффективной реперфузии. Оценка эффективности ЧКВ проводилась на основании неинвазивных (электрокардиографических, клинических и лабораторных) и инвазивных (с использованием ангиографической классификации градации коронарного кровотока TIMI) критериев. Эффективное ЧКВ предполагало наличие антеградного кровотока TIMI 3, отсутствие резидуального стеноза, превышающего 20 % от референтного диаметра целевого сегмента, угрожающей диссекции и окклюзии значимой боковой ветви (диаметр более 2 мм).

В зависимости от развития неблагоприятных исходов после выполнения реперфузии выделены две группы. В основную группу исследования было включено 55 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых наблюдались неблагоприятные исходы в виде развития рецидивирующих коронарных событий (РКС) либо летальности от сердечно-сосудистых причин. Период наблюдения за пациентами составил 28 дней. В рамках РКС после проведения реперфузионной терапии рассматривали рецидив ИМ, раннюю постинфарктную стенокардию, рецидивирующую ишемию, ретромбоз инфаркт-связанной артерии, т. е. тромбоз стента. В группу сравнения вошли 103 пациента, у которых не наблюдалось указанных выше осложнений.

В ходе исследования применяли клинические, антропометрические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

С целью определения уровня ММП-9 использован набор фирмы DRG International, Inc. (США), который предназначен для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом ELISA. Референсные значения для ММП-9 составляли 2–139,4 нг/мл.

Для определения уровня sP-селектина использован набор фирмы DRG International, Inc. (США), который предназначен для количественного определения данного реактива в исследуемых образцах методом ELISA. Референсные значения для sP-селектина составляли 67–233 нг/мл.

Концентрацию D-димеров в плазме крови определяли методом ELISA (ИФА) с помощью набора TECHNOZYM D-Dimer ELISA фирмы Technoclone GmbH (Австрия).

Уровень антитромбина III определяли турбидиметрическим методом с помощью набора фирмы Dialab (Австрия). Референсные значения уровня Д-димеров составляли 0–250 нг/мл, антитромбина-III – 22–39 мг/дл.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием статистических пакетов Statistica 10.0, Excel. Для описания количественных признаков проанализированы параметры распределения значений с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представлены в виде среднего значения признака (M) и стандартной ошибки среднего значения (m), в случае отличного от нормального распределения признака – в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку, распределение которого соответствовало закону нормального распределения, проводили при помощи t -критерия Стьюдента, при отличии от нормального распределения признака использовали критерий Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественному признаку использовали тест χ^2 . Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Пациенты исследуемых групп достоверно не различались по возрастному и половому составу, продолжительности болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, характеру медикаментозной терапии на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения ЧКВ, типу и количеству имплантированных стентов. Распространенность основных кардиоваскулярных факторов риска в изучаемых группах приведена в табл. 1. У пациентов основной группы отмечены более высокие среднегрупповые значения ИМТ ($29 (27; 32) \text{ кг/м}^2$), чем у лиц с неосложненным течением ИМ ($26 (24; 29) \text{ кг/м}^2$, $p < 0,05$). Кроме того, группа пациентов с неблагоприятными исходами характеризовалась большим удельным весом лиц с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с группой пациентов без РКС и летальности (45 (81,8 %) и 58 (56,3 %) соответственно; $\chi^2 = 10,3$, $p < 0,01$). В основной группе у 12 (21,8 %) пациентов диагностирован сахарный диабет, при этом впервые выявленный сахарный диабет второго типа выявлен у 4 (7,3 %) человек. В группе сравнения у 11 (10,7 %) пациентов диагностирован сахарный диабет второго типа, при этом впервые выявленный сахарный диабет отмечался у 6 (5,8 %) пациентов.

При анализе локализации зоны ИМ в группе пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с группой лиц с неосложненным течением ИМ отмечалась большая частота встречаемости очага поражения в переднеперегородочной, верхушечнобоковой области левого желудочка (17 (30,9 %) и 10 (9,7 %) соответственно; $\chi^2 = 11,4$, $p < 0,001$) (табл. 2).

Т а б л и ц а 1. Характеристика групп

Показатель	Основная группа (n = 55)	Группа сравнения (n = 103)
Возраст, лет (M ± m)	63,8 ± 1,35	60,54 ± 1,06
Мужской пол, % (n)	80 (44)	80,6 (83)
Курение, % (n)	54,5 (30)	41,7 (43)
Артериальная гипертензия, % (n)	94,55 (52)	92,23 (95)
Семейный анамнез ИБС, % (n)	29,1 (16)	19,4 (20)
Сахарный диабет, % (n)	21,8 (12)	10,7 (11)
Индекс массы тела, кг/м ²	29 (27; 32)*	26 (24; 29)

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей ($p < 0,05$) при сравнении с группой сравнения.

Т а б л и ц а 2. Результаты топической диагностики ИМ

Область локализации ИМ	Группа с неблагоприятными исходами (n = 55)	Группа сравнения (n = 103)
Переднеперегородочная, % (n)	9,1 (5)	17,5 (18)
Переднеперегородочная и верхушечная, % (n)	9,1 (5)	4,9 (5)
Переднеперегородочная и верхушечнобоковая, % (n)	30,9 (17)*	9,7 (10)
Передняя распространенная, % (n)	1,8 (1)	3,9 (4)
Нижняя, % (n)	38,2 (21)	51,4 (53)
Высокая боковая, % (n)	1,8 (1)	2,9 (3)
Передняя и нижняя, % (n)	3,65 (2)	1,9 (2)
Нижнебоковая, % (n)	3,65 (2)	3,9 (4)
Заднебазальная, % (n)	1,8 (1)	3,9 (4)

П р и м е ч а н и е. * – достоверность различия показателей ($p < 0,001$) при сравнении с группой сравнения.

При изучении концентраций Sp-селектина в первые сутки ИМ отмечено, что в группе пациентов с неблагоприятными исходами наблюдаются более высокие средние уровни данного воспалительного маркера, чем у лиц с благоприятными исходами ($286 \pm 10,08$ и $203,6 \pm 7,66$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$), что позволяет предположить наличие более выраженного воспаления и активации функций эндотелия у пациентов данной группы. При анализе частоты встречаемости превышения пороговых значений Sp-селектина выявлено статистически значимое превышение распространенности у пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с лицами с благоприятными исходами (у 23 (85,2 %) и 15 (27,8 %) соответственно; $\chi^2 = 23,8$, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе концентраций ММП-9 в сыворотке крови между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом установлено, что у последних уже в первые сутки ИМ регистрируются более высокие медианные концентрации ММП-9 (213 (200; 227) и 186,5 (160; 209) мг/мл соответственно, $p < 0,001$). При этом следует отметить, что превышение пороговых значений ММП-9 отмечено у всех 27 обследованных пациентов с неблагоприятными исходами и у 47 (87 %) лиц группы сравнения, что подтверждает литературные данные об непосредственном участии ММП-9 в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии ОКС.

При анализе уровня тромбоцитов не отмечено достоверных различий между группой пациентов с неблагоприятными исходами и группой лиц без указанных осложнений ($213 (179,5; 250) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ и $207 (164; 249) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, $p > 0,05$). Также не наблюдалось различий между пациентами изучаемых групп по количественному содержанию фибриногена ($3,6 \pm 0,15$ и $3,59 \pm 0,13$ г/л соответственно, $p > 0,05$).

При изучении состояния системы гемостаза отмечены более высокие среднegrupповые значения плазменной концентрации Д-димеров у пациентов с неблагоприятными исходами, чем в группе лиц с неосложненным течением ИМ (1360 (480; 4320) и 488 (280; 1420) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в группе пациентов с неблагоприятными исходами отмечалось снижение среднего уровня физиологического антикоагулянта антитромбина III по сравнению с группой лиц без указанных осложнений (30 (26; 32) и 34 (32; 36) нг/дл соответственно, $p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем Sp-селектина и ММП-9 ($r = 0,3, p < 0,05$), что свидетельствует о совместном участии данных маркеров в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии дисфункции эндотелия. Кроме того, отмечено наличие обратной корреляционной связи между уровнями Sp-селектина и антитромбина III ($r = -0,35, p < 0,05$), а также между уровнями ММП-9 и физиологического антикоагулянта антитромбина III ($r = -0,25, p < 0,05$). По имеющимся данным, существуют сложные взаимодействия между процессами воспаления и гемостазом, которые реализуются посредством взаимодействия многочисленных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов, факторов свертывания, тканевого фактора, что приводит к взаимному усилению как воспаления, так и прокоагулянтной активности [22].

Заключение. Установлено, что после выполнения эффективного чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с неблагоприятными исходами более высокие уровни матриксной металлопротеиназы-9 и Sp-селектина, чем у лиц без рецидивирующих коронарных событий и летальности. Состояние системы гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с развившимися в остром периоде инфаркта неблагоприятными исходами после интервенционных вмешательств характеризуется более высокими значениями плазменной концентрации Д-димеров и более низкой концентрацией антитромбина III на фоне сопоставимых уровней тромбоцитов и фибриногена.

Список использованной литературы

1. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство / А. П. Савченко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
2. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 59–65.
3. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, iss. 3. – P. 499–511.
4. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петришев [и др.] // Клин.-лаб. консилиум. – 2007. – Т. 18. – С. 31–35.
5. Oliveira, G. H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // Curr. Atheroscler. Rep. – 2005. – Vol. 7. – P. 148–154.
6. Ridker, P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker, C. H. Hennekens, J. E. Buring // New Engl. J. of Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 836–843.
7. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Л. С. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 7. – С. 15–20.
8. Предикторы развития тромбозов и рестенозов коронарных стентов [Электронный ресурс] / Е. А. Фадеева [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1338>. – Дата доступа: 03.04.2015.
9. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л. Б. Гайковая [и др.] // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 52–59.
10. Agewall, S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease / S. Agewall // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 121–122.
11. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women / B. J. Jefferis [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208, N 2. – P. 557–563.
12. Хапалюк, А. В. Механизмы тромбообразования и клинико-фармакологические аспекты гепаринотерапии / А. В. Хапалюк // Лечеб. дело. – 2010. – № 3 (13). – С. 65–70.
13. Gorog, D. A. Prognostic Value of Plasma Fibrinolysis Activation Markers in Cardiovascular Disease / D. A. Gorog // JACC. – 2010. – Vol. 55, N 24. – P. 2701–2709.
14. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 364 с.
15. Akgul, O. D-dimer: a novel predictive marker for cardiovascular disease / O. Akgul, H. Uyarel // Inter. J. of Cardiol. – 2013. – Vol. 168, N 5. – P. 4930–4931.
16. Wakai, A. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine / A. Wakai, A. Gleeson, D. Winter // Emerg. Med. J. – 2003. – Vol. 20. – P. 319–325.
17. Hahne K. Impact of D-Dimers on the Differential Diagnosis of Acute Chest Pain: Current Aspects Besides the Widely Known / K. Hahne, P. Lebedez, F. Breukmann // Clin. Med. Insights: Cardiol. – 2014. – Vol. 8. – P. 1–4.

18. Coagulation indicators in chronic stable effort angina and unstable angina: relationship with acute phase reactants and clinical outcome / N. Fiotti [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2002. – Vol. 13. – P. 247–255.
19. Thrombogenic factors and recurrent coronary events / A. J. Moss [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2517–2522.
20. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome / O. R. Mjelva [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2015. – epub. Dec. 3.
21. Метод оценки вероятности развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства / Н. П. Митьковская [и др.] // Евраз. журн. внутр. медицины. – 2015. – № 2 (2). – С. 86–89.
22. Aksu, K. Inflammation-induced thrombosis: mechanisms, disease associations and management / K. Aksu, A. Donmez, G. Keser // Curr. Pharm. Des. – 2012. – N 18 (11). – P. 1478–1493.

Поступила в редакцию 12.01.2016