

Значение исследования многофункциональной системы протеина С при лечении больных непрямыми антикоагулянтами (обзор литературы)

В. В. Егорова, А. А. Звягин, В. С. Демидова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России
Россия, 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Контактное лицо: Валентина Семеновна Демидова, demidova@ixv.ru

Многофункциональная система протеина С регулирует как гемостаз, так и работу иммунной системы в ответ на сосудистые и воспалительные повреждения, ингибирует тромбиногенез на ранней стадии свертывания. Снижение уровня протеина С в клинической практике может быть связано с дефицитом витамина К, а также наблюдается при кумариновой терапии. Длительное применение непрямых антикоагулянтов может сопровождаться снижением уровня протеина С и способствовать развитию рикошетных тромбозов и тромбозмболий. Глубина нарушений системы протеина С свидетельствует об активации процесса микро-тромбообразования и способна повлиять на исход лечения хирургических больных.

Ключевые слова: гемостаз, система протеина С, коагулопатия, тромбоз, хирургия, непрямые антикоагулянты.

Для цитирования: Егорова В. В., Звягин А. А., Демидова В. С. Борисов И. В. Значение исследования многофункциональной системы протеина С при лечении больных непрямыми антикоагулянтами (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2022; 9 (1): 12-18.

DOI: 10.25199/2408-9613-2022-9-1-12-18.

cc by 4.0

Significance of the multifunctional protein C system research in the treatment of patients with indirect anticoagulants (literature review)

V. V. Egorova, A. A. Zvyagin, V. S. Demidova

Federal State Budgetary Institution "A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" Ministry of Health of Russia
27 Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 117997, Russia

The multifunctional protein C system regulates both hemostasis and the immune system in response to vascular and inflammatory damage, inhibits thrombinogenesis at an early stage of clotting. A decrease in protein C levels in clinical practice may be associated with vitamin K deficiency, as well as with coumarin therapy. Prolonged use of indirect anticoagulants may be accompanied by a decrease in protein C levels and contribute to the development of rebound thrombosis and thromboembolism. The depth of violations of the protein C system indicates the activation of the microthrombosis process and may affect the outcome of treatment of surgical patients.

Key words: hemostasis, protein C system, coagulopathy, thrombosis, surgery, indirect anticoagulants.

For citation: Egorova V. V., Zvyagin A. A., Demidova V. S. Significance of the multifunctional protein C system research in the treatment of patients with indirect anticoagulants (literature review). Wounds and wound infections. The Prof. B. M. Kostyuchenok Journal. 2022; 9 (1): 12-18.

Тромбоэмболические заболевания представляют собой глобальную проблему, являясь основной причиной смертности и инвалидизации. Серьезные последствия тромботических процессов, таких как острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), требуют большого внимания и контроля для предотвращения подобных нарушений в хирургической практике [1–3].

Исследование системы гемостаза до операции позволяет определить группы пациентов с наибольшим риском развития тромбгеморрагических осложнений в периоперационном периоде, что обуславливает

необходимость соответствующего лабораторного контроля и специальной терапии [4–6].

Большое значение отводится изучению в клинической практике многофункциональной системы протеина С (ПрС), регулирующей как гемостаз, так и иммунную систему человека в ответ на сосудистые и воспалительные повреждения. Эта система ингибирует тромбиногенез на ранней стадии свертывания крови [7–9].

Значение системы ПрС демонстрируется протромботическими и противовоспалительными осложнениями, вызванными дефицитом ПрС или нарушением

его функции при таких состояниях, как ишемический инсульт, атеросклероз, воспалительные заболевания [9–12].

ПрС – витамин-К-зависимый гликопротеин, который синтезируется в печени и является одним из главных ингибиторов процессов коагуляции. Концентрация ПрС у здорового человека составляет 230 ± 140 нг/мл. Приблизительно у 10,0 % пациентов, склонных к тромбозам, концентрация ПрС значительно снижена [13].

Активация ПрС происходит на поверхности эндотелиальных клеток. Для этого требуются 2 мембранных рецептора: тромбомодулин (ТМ) и эндотелиальный рецептор протеина С (ЭРПрС) для опосредованного тромбином преобразования ПрС в активированный протеин С (АПС). Связывание ТМ с тромбином усиливает активацию ПрС в 3–4 раза, а связывание ЭРПрС с зимогеном ускоряет скорость активации ПрС в АПС в 20 раз [14].

Дефицит ПрС обусловлен мутациями в гене протеина, присутствующем в хромосоме 2q14.3. Было описано около 200 мутаций в ПрС, вызывающих его дефицит [15, 16].

Наследственный дефицит ПрС является аутосомно-доминантным и повышает риск развития тромбозов, степень которого зависит от гомозиготного или гетерозиготного носительства мутации [17]. Гомозиготное носительство дефицита ПрС встречается редко и способствует развитию неонатальной фульминантной пурпуры или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) в младенческом возрасте с высоким уровнем смертности при отсутствии замещающей терапии ПрС [18].

Гетерозиготный дефицит ПрС встречается у 3,7 % лиц с тромбозами глубоких вен нижних конечностей и 0,3–0,5 % общей популяции. Дефицит ПрС повышает риск тромбообразования в 5–8 раз [19]. Гетерозиготные носители склонны к венозному тромбоэмболизму [20, 21], могут быть приобретенные факторы риска, такие как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и медицинские препараты.

Наследственный гетерозиготный дефицит ПрС ассоциирован с повышенным риском тромбоза вен, а общая гомозиготная недостаточность ПрС была выявлена у новорожденных с болезнью Шенлейна – Геноха [22].

В последнее время в клинической практике наиболее часто встречаются тромбофилии, вызванные наследственной или приобретенной резистентностью фактора V к активированному протеину С (РАПС), что сопровождается повышенным образованием тромбина. РАПС означает неспособность ПрС расщеплять и инактивировать факторы Va и VIII. Наиболее распространенным примером генетически обусловленной РАПС является мутация фактора V (Лейдена) [22].

РАПС среди населения составляет 10,0–15,0 %, а среди больных с тромбозами – 60,0 %. В среднем около 30,0 % послеоперационных тромбозов обусловлено РАПС.

Более редко в клинической практике встречаются дефицит или нарушение структуры ПрС и протеина S. Вторичное снижение уровня этих основных физиологических ингибиторов коагуляции наблюдается при циррозе печени, сепсисе, тяжелом сахарном диабете, ДВС-синдроме, злокачественных новообразованиях печени, терапии прямыми и непрямыми антикоагулянтами (НА). НА нарушают образование в печени витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также витамин-К-зависимых антикоагулянтов – ПрС и протеина S [23, 24].

Дефицит ПрС – витамин-К-зависимого гликопротеина, который как антикоагулянт вместе с кофактором – протеином S ответственен за разрушение факторов Va и VIIIa, выявляют у 6,0–8,0 % пациентов с острым тромбозом. При этом у 80,0 % больных с выявленным дефицитом ПрС тромбоз развивается в возрасте до 50 лет. Особую группу составляют пациенты молодого возраста, как правило, с отягощенной наследственностью, инфарктом миокарда в анамнезе, поражением коронарных артерий на 50,0–75,0 %, у которых уровень ПрС был снижен до $51,0 \pm 3,1$ [23]. Для больных с этой аномалией характерны венозные рецидивирующие тромбозы и ТЭЛА.

Снижение уровня ПрС в клинической практике может быть связано с дефицитом витамина К, а также

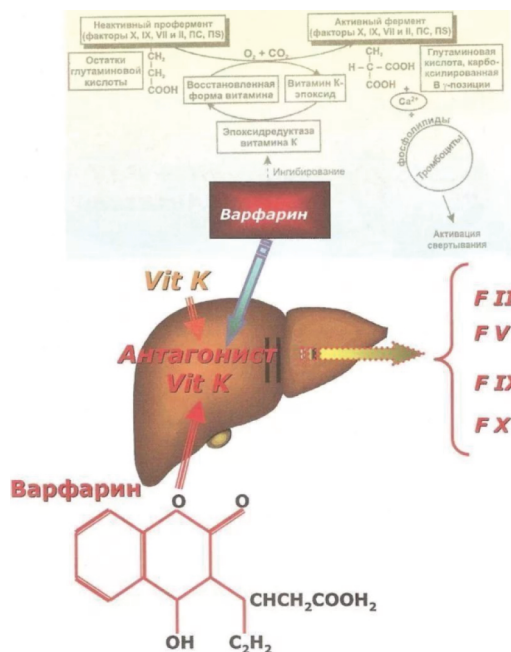


Рис. 1. Схема воздействия непрямого антикоагулянта при варфаринотерапии [25]

Fig. 1. Scheme of indirect anticoagulants effects in warfarin therapy [25]

возникать при кумариновой терапии [25]. В последнем случае концентрация ПрС снижается прежде, чем концентрации факторов II, IX и X, в результате чего может развиваться тромбоз (рис. 1). Поэтому кумариновая терапия должна проводиться при мониторинге концентрации ПрС.

Серьезным потенциальным осложнением дефицита ПрС, который может наблюдаться у взрослых пациентов, является некроз кожи, вызванный варфарином. Это редкое, но серьезное осложнение, возникающее в начальный период лечения НА [26]. Риск варфаринного некроза кожи не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта. Варфарин подавляет синтез всех витамин-К-зависимых факторов у лиц с наследственным дефицитом ПрС. Он вызывает прежде всего резкое снижение концентрации ПрС, которое приводит к временному повышению свертываемости крови и тромбозу сосудов кожи с последующим инфарктом (рис. 2), что обычно происходит на 3–4-е сут после начала приема варфарина пациентом с дефицитом ПрС. Симптомы начинаются с боли, кровоподтеков и покраснений в пораженной области, и они могут прогрессировать до четко ограниченного воспаления и в конечном итоге до некроза кожи [25].

Антикоагулянты непрямого действия (АНД), являющиеся антагонистами витамина К, ингибируют посттрансляционное γ -карбоксилирование четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания крови (протромбина, факторов VII, IX и X), а также ПрС и протеина S.



Рис. 2. Кумариновый некроз кожи
Fig. 2. Coumarin-associated skin necrosis

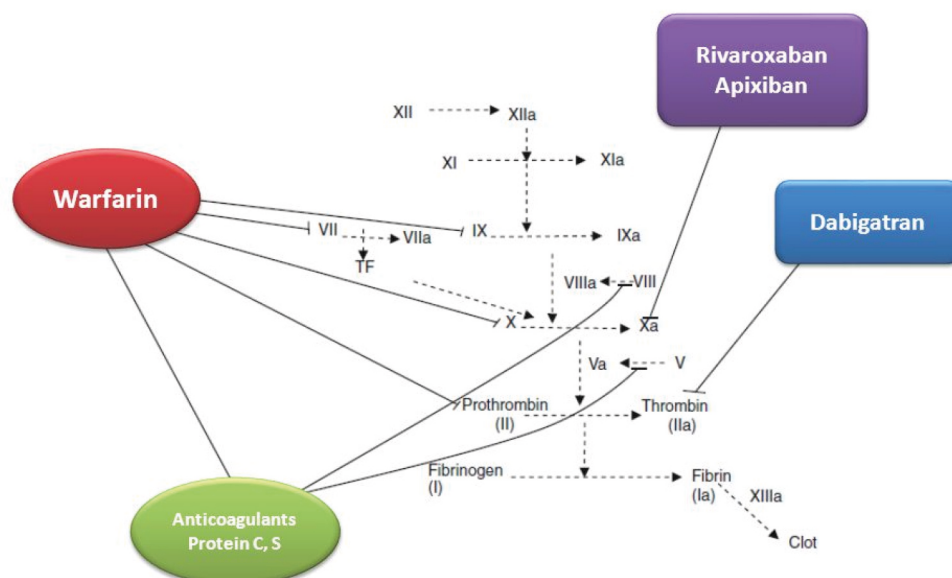
При терапии НА значительная часть секретируемых гепатоцитами факторов приходится на акарбоксилированные формы (PIVKA-белки, образующиеся при дефиците витамина К), которые обладают сниженной способностью к активации в Ca^{2+} -зависимых реакциях системы свертывания крови. Это приводит к развитию состояния гипокоагуляции, степень которой зависит от соотношения между поступлением в организм витамина К и его антагонистов [5, 6].

Антагонисты витамина К (АВК) угнетают синтез факторов свертывания крови, не вмешиваясь непосредственно в коагуляционный процесс. Именно поэтому их еще называют АНД. По механизму действия они являются АВК, активная форма которого участвует в заключительных стадиях синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также естественных антикоагулянтов — протеинов С и S. АВК блокируют фермент витамин-К-редуктазу, восстанавливающую окисленную форму витамина К в его активную форму (рис. 3).

Нарушение активации витамина К сопровождается синтезом неактивных форм витамин-К-зависимых факторов свертывания крови, способность которых к коагуляционным реакциям значительно снижена (PIVKA-протеины — Proteins, Induced in Vitamin K Absence). Развивается состояние гипокоагуляции, препятствующее образованию тромбина, формированию фибринового сгустка и, следовательно, прогрессированию тромбообразования. Скорость снижения активности факторов свертывания крови под влиянием АВК неодинакова. Первой уменьшается активность фактора VII, время «полужизни» ($T_{1/2}$) которого в плазме составляет 4–6 ч; затем — факторов IX и X, $T_{1/2}$ которых составляет 48 ч; последней снижается активность фактора II — примерно через 3–4 сут от начала приема препарата. В том же порядке происходит и восстановление уровня факторов после отмены АВК: быстро нормализуется фактор VII, позже — IX и X и только через несколько дней — фактор II.

Установлено, что для получения выраженного антитромботического эффекта первостепенное значение имеет снижение содержания в плазме именно фактора II. Поэтому при переводе больного с нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина на терапию АВК последние важно назначать за 4–5 сут до отмены гепарина. В противном случае возникает промежуток времени, в течение которого больной остается без воздействия антикоагулянтов, что сопровождается усилением процессов тромбообразования.

При назначении АВК необходимо помнить, что уже на начальном этапе лечения развивается выраженное снижение активности естественных антикоагулянтов — ПрС и его кофактора — протеина S. Затем наступает стабилизация их активности и даже частичное



Clin Pharmacokinet (2013) 52:69–82

Рис. 3. Механизм действия антикоагулянтов непрямого действия [27]
Fig. 3. Mechanism of action of indirect anticoagulants [27]

восстановление ее уровня, в то время как депрессия факторов свертывания крови продолжается. Исходя из этого, следует воздерживаться от назначения АВК при тромбофилиях, обусловленных дефицитом указанных антикоагулянтов, а также при ДВС-синдроме, когда активность ПрС падает иногда до очень низкого уровня [12, 28, 29].

Изучению особенностей изменения уровня ПрС и активности его системы, способов их коррекции у больных в сердечно-сосудистой хирургии также следует уделить особое внимание [18]. Получены данные снижения уровня ПрС при анализе различных причин послеоперационных осложнений [30–32]. Были отмечены коагулопатии, обусловленные снижением синтеза факторов свертывания крови в гепатоците при метаболических нарушениях, гипоксии, а также варианты геморрагической и микроциркуляторной манифестации ДВС-синдрома [7]. Протезирование клапанов при коррекции приобретенных пороков сердца, методы эндоваскулярной хирургии с эндоваскулярной установкой стентов и методы дефибрилляции при аритмических состояниях требуют у данной группы больных длительного применения АНД (варфарин, синкумар, дикумарин, фенилин) с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне 2–3–4 ед. Применение НА более 2 нед сопровождается в некоторых случаях снижением всех витамин-К-зависимых белков в печени (фактора II, VII, IX и X), а также влияет на противосвертывающую систему – они ограничивают карбоксилирование регуляторных белков С и S. Это может быть причиной рикошетных тромбозов и тромбоземболий,

обуславливающих необходимость медикаментозной коррекции [33].

АНД имеют ряд противопоказаний для их применения: тяжелые поражения печени, острый гепатит и цирроз печени (любой этиологии), недавно перенесенный геморрагический инсульт (за 6 мес до начала лечения), наличие в анамнезе недавних желудочно-кишечных кровотечений. В отличие от гепаринов, они не должны применяться при остром и подостром ДВС-синдроме (при тяжелой хронической сердечной недостаточности) любого происхождения (особенно инфекционно-септическом). Для этого синдрома характерно снижение концентрационного уровня в плазме крови естественных антикоагулянтов – протеинов С и S («патия потребления»), синтез которых может одновременно блокироваться НА, что способно утяжелить течение первой (тромботической) фазы ДВС-синдрома, в клинической основе которого лежит нарушение микроциркуляции [34].

В настоящее время терапия флелотромбозов начинается с 4–7-дневного введения гепаринов. Варфарин назначают одновременно с гепарином за 3–4 сут до его отмены без угрозы опасной гипокоагуляции, начиная с минимальных терапевтических доз. Гепарин отменяют при достижении уровня МНО от 2 до 3 ед. [34]. Оптимальная продолжительность профилактической терапии должна эффективно предупреждать рецидивы тромбоза с минимальным риском кровотечений. Частота внезапной смерти вследствие рецидивирующих тромбозов глубоких вен и рецидивов ТЭЛА, вероятность фатальных кровотечений при корректной терапии НА (МНО 2–3 ед) значительно снижается.

Больные с массивной ТЭЛА, дыхательной недостаточностью, тяжелым посттромбофлебитическим синдромом нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии (от 3–6 мес до года). Рабочий комитет по применению АНД Международного общества тромбозов и гемостаза рекомендует обязательную 3-месячную профилактику АНД всем больным, перенесшим острый симптоматический тромбоз, с поддержанием МНО на уровне 2,5 (рис. 4).



Рис. 4. Схемы контроля за лечением непрямыми антикоагулянтами [35]

Fig. 4. Control schemes for treatment with indirect anticoagulants [35]

В случаях идиопатических тромбозов продолжительность профилактики увеличивается до 6 мес. Некоторым пациентам с идиопатическими тромбозами рекомендуется провести исследования на наличие молекулярных генетически-зависимых тромбофилий: мутации Лейдена, гена протромбина G20210A, дефицита антитромбина III, протеинов С и S, антифосфолипидных антител. В случаях выявления дефицита

протеинов С и S, антифосфолипидного синдрома, гомозиготной мутации G20210A продолжительность профилактики увеличивается до 2 лет [36–38].

Оперативное лечение с применением методов регионарной анестезии требует временной отмены НА. Проведение эпидуральной или спинальной анестезии на фоне НА приводит к повышению риска кровотечения, в том числе в просвет спинномозгового канала. В связи с этим необходимо учитывать время инактивации НА – от нескольких часов до 3–5 сут.

Согласно рекомендациям Европейского Совета анестезиологов, при блокадах периферических нервов на фоне антитромботической терапии поверхностные блокады нервов (такие как подмышечная блокада, блокада бедренного нерва, дистальная блокада седалищного нерва) могут выполняться в присутствии аспирина или антикоагулянтов. Необходимо соблюдать временные интервалы между введением низкомолекулярного гепарина и введением или извлечением катетера, которые применимы к нейроаксиальной блокаде. Глубокие периферические блоки (поясничное сплетение и паравerteбральная блокада) заслуживают тех же рекомендаций, что и при нейроаксиальной блокаде [39].

Таким образом, длительное применение НА может сопровождаться снижением уровня ПрС и способствовать развитию рикошетных тромбозов и тромбоэмболий, а также нарушением свертывания крови, что требует контроля в до- и послеоперационном периодах лечения хирургических больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вавилова Т. В., Соловьева Л. В., Бекоева А. Б. и др. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоэмболических осложнений. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (6): 10–14. [Vavilova T. V., Solovieva L. V., Bekoeva A. B., et al. Best practices of the Russian Federation in the organization of anticoagulant therapy in patients with a high risk of thromboembolic complications = Vavilova T. V., Solov'yeva L. V., Bekoeva A. B. i dr.

Luchshiye praktiki Rossiyskoy Federatsii v organizatsii antikoagulyantnoy terapii u bol'nykh vysokogo riska tromboembolicheskikh oslozhneniy. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2020; 25 (6): 10–14. (In Russ.)]
2. Звягин А. А., Демидова В. С., Смирнов Г. В. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы). Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. 2016; 3 (3): 19–22. [Zvyagin A. A., Demidova V. S., Smirnov G. V. Biological markers in the diagnosis

and treatment of sepsis (literature review). Wounds and wound infections = Vavilova T. V., Solov'yeva L. V., Bekoeva A. B. i dr. Luchshiye praktiki Rossiyskoy Federatsii v organizatsii antikoagulyantnoy terapii u bol'nykh vysokogo riska tromboembolicheskikh oslozhneniy. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2020; 25 (6): 10–14. (In Russ.)]
3. Ревивили А. Ш., Попов В. А., Коростелев А. Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. Вестник аритмологии.

- 2018; 94: 11–16. [Revishvili A. Sh., Popov V. A., Korostelev A. N., et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting = Revishvili A. Sh., Popov V. A., Korostelev A. N. i dr. Prediktory razvitiya fibrillyatsii predserdiy posle operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya. Vestnik aritmologii. 2018; 94: 11–16. (In Russ.)]
4. Бокарев И. Н., Кондратьева Т. Б. Новые оральные антикоагулянты в клинической практике. Эффективность и проблемы. Клиническая медицина. 2016; 94 (5): 383–387. [Bokarev I. N., Kondratyeva T. B. New oral anticoagulants in clinical practice. efficiency and problems = Bokarev I. N., Kondratyeva T. B. Novyye oral'nyye antikoagulyanty v klinicheskoy praktike. Effektivnost' i problemy. Klinicheskaya meditsina. 2016; 94 (5): 383–387. (In Russ.)]
5. Долгов В. В., Щетникович К. А., Добровольский А. Б. Лабораторный контроль терапии непрямыми антикоагулянтами с использованием Международного нормализованного отношения (МНО): методические указания. М.: Соверо пресс, 2004. 11 с. [Dolgov V. V., Schetnikovich K. A., Dobrovolsky A. B. Laboratory monitoring of therapy with indirect anticoagulants using the International Normalized Ratio (INR) = Dolgov V. V., Shchetnikovich K. A., Dobrovol'skiy A. B. Laboratornyy kontrol' terapii nepryamyimi antikoagulyantami s ispol'zovaniyem Mezhdunarodnogo normalizovannogo otnosheniya (MNO): metodicheskiye ukazaniya. M.: Sovero press, 2004. 11 s. (In Russ.)]
6. Долгов В. В., Вавилова Т. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: учебно-методическое пособие. М.: Триада, 2019. 400 с. [Dolgov V. V., Vavilova T. V., Svirin P. V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders = Dolgov V. V., Vavilova T. V., Svirin P. V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza: uchebno-metodicheskoye posobiye. M.: Triada, 2019. 400 s. (In Russ.)]
7. Егорова В. В., Титова М. И., Демидова В. С. и др.. Современные методологические аспекты лабораторной диагностики системы протеина С и значение ее исследования в хирургии. Медицинский алфавит. 2013; 3 (16): 12–17. [Egorova V. V., Titova M. I., Demidova V. S., et al. Modern methodological aspects of laboratory diagnostics of the protein C system and the significance of its study in surgery = Yegorova V. V., Titova M. I., Demidova V. S. i dr.. Sovremennyye metodologicheskiye aspekty laboratornoy diagnostiki sistemy proteina S i znachenie yeye issledovaniya v khirurgii. Meditsinskiy alfavit. 2013; 3 (16): 12–17. (In Russ.)]
8. Егорова В. В., Чжао А. В., Демидова В. С., Звягин А. А. Значение исследования многофункциональной системы протеина С в хирургии. Высокотехнологическая медицина. 2021; 8 (4): 20–29. [Egorova V. V., Zhao A. V., Demidova V. S., Zvyagin A. A. Significance of the study of the multifunctional protein C system in surgery = Yegorova V. V., Chzhao A. V., Demidova V. S., Zvyagin A. A. Znachenie issledovaniya mnogofunktsional'noy sistemy proteina S v khirurgii. Vysokotekhnologicheskaya meditsina. 2021; 8 (4): 20–29. (In Russ.)]
9. Dinarvand P., Hassanian S. M., Weiler H., et al. Intraperitoneal asministration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation. Blood. 2015; 125 (8): 1339–1348.
10. Демидова В. С., Кучейник А. Ш., Пивоварова Е. М. и др. Исследование протеина С, маркеров воспаления и дисфункций эндотелия в коронарном синусе при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 4s1: 33. [Demidova V. S., Kucheynik A. Sh., Pivovarova E. M., et al. Study of protein C, markers of inflammation and endothelial dysfunction in the coronary sinus in endovascular treatment of coronary heart disease = Demidova V. S., Kucheynik A. Sh., Pivovarova E. M. i dr. Issledovaniye proteina S, markerov vospaleniya i disfunktsiy endoteliya v koronarnom sinuse pri endovaskulyarnom lechenii ishemicheskoy bolezni serdtsa. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015; 4s1: 33. (In Russ.)]
11. Dinarvand P., Moser K. A. Protein C deficiency. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(10): 1281–1285.
12. Mani H. Interpretation of coagulation tests results under direct oral anticoagulants. Int J Lab Hematol. 2014; 36 (3): 261–268.
13. Griffin J. H., Zlokovic B. V., Mosnier L. O. Activated protein C. J Blood. 2015; 125: 2898–2907.
14. Bouwens E. A., Stavenuiter F., Mosnier L. O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. J Thromb Haemost. 2013; 11 (1): 242–253.
15. Kottke-Marchant K., Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126 (11): 1337–1348.
16. Knor B., Van Cott E. M. Laboratory tests for protein C deficiency. Am Hematol. 2010; 85 (6): 440–442.
17. Вавилова Т. В., Сироткина О. В. Генетический анализ на тромбофилию в клинической практике. Лаборатория. 2012; 4: 8–10. [Vavilova T. V., Sirotkina O. V. Genetic analysis for thrombophilia in clinical practice = Vavilova T. V., Sirotkina O. V. Geneticheskii analiz na trombofiliiyu v klinicheskoy praktike. Laboratoriya. 2012; 4: 8–10. (In Russ.)]
18. Isermann B. Homeostatic effects of coagulation protease-dependent signaling and protease activated receptors. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1273–1284.
19. Макацария А. Д., Абрамян Р. А., Хизроева Д. Х. и др. Система протеина С и патологические состояния организма, в частности в акушерской практике. Медицинская наука Армении НАН РА. 2013; 3(4): 8–20. [Makatsaria A. D., Abramyan R. A., Khizroeva D. Kh., et al. The protein C system and pathological conditions of the body, in particular in obstetric practice = Makatsariya A. D., Abramyan R. A., Khizroyeva D. KH. i dr. Sistema proteina S i patologicheskiye sostoyaniya organizma, v chastnosti v akusherskoy praktike. Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA. 2013; 3(4): 8–20. (In Russ.)]
20. Esmon C. T. Role of coagulation inhibitors in inflammation. Thromb. 2001; 86: 51–56.
21. Esmon C. T. The Protein C pathway. Chest. 2003; 124: 26–32.
22. Baum S. J. Factor five Leiden: the case for global screening. International Heart and Vascular Disease Journal. 2014; 2(3): 11–16.
23. Бокерия Л. А. Система гемостаза и реологии крови у больных ишемической болезнью сердца кардиохирургического профиля, методы диагностики и контроля. М., 2005. 32 с. [Bokeria L. A. The system of hemostasis and blood rheology in patients with ischemic heart disease of the cardio-surgical profile, methods of diagnosis and control = Bokeriya L. A. Sistema gemostaza i reologii krovi u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa kardiokhirurgicheskogo profilya, metody diagnostiki i kontrolya. M., 2005. 32 s. (In Russ.)]
24. Чжао А. В., Егорова В. В. Значение исследования системы протеина С в прогнозе развития печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. Высокотехнологическая медицина. 2018; 4: 14–20. [Zhao A. V., Egorova V. V. Significance of the study of the protein C system in the prognosis of the development of liver failure in extensive liver resections = Chzhao A. V., Yegorova V. V. Znachenie issledovaniya sistemy proteina S v prognoze razvitiya pechenochnoy nedostatochnosti pri obshirnykh rezektsiyakh pecheni. Vysokotekhnologicheskaya meditsina. 2018; 4: 14–20. (In Russ.)]

nosti pri obshirnykh rezektsiyakh pecheni. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2018; 4: 14–20. (In Russ.)]

25. McGehee W. G., Klotz T. A., Epstein D. J., et al. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med*. 1984; 101 (1): 59–60.

26. Полянцев А. А., Фролов Д. В., Линченко Д. В., Щелокова Ю. В. Применение ривароксабана у больных с дефицитом протеинов С и S. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014; 9: 68–71. [Polyantsev A. A., Frolov D. V., Linchenko D. V., Shchelokova Yu. V. *The use of rivaroxaban in patients with protein C and S deficiency* = Polyantsev A. A., Frolov D. V., Linchenko D. V., Shchelokova Yu. V. *Primeneniye rivaroksabana u bol'nykh s defitsitom proteinov S i S. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2014; 9: 68–71. (In Russ.)]

27. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(2): 69–82.

28. Яровая Г. А., Немкова Е. А., Берковский А. Л. и др. Внутренний путь свертывания крови: учебно-методическое пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. 83 с. [Yarovaya G. A., Nemkova E. A., Berkovsky A. L., et al. *The internal pathway of blood coagulation* = Yarovaya G. A., Nemkova E. A., Berkovskiy A. L. i dr. *Vnutrenniy put' svertivaniya krovi: uchebno-metodicheskoye posobiye*. M.: FGBOU DPO RMANPO, 2017. 83 s. (In Russ.)]

29. Azar J., Lung B., Boissel J. P., et al. AREVA: Multicenter randomized comparison of low-dose versus standard dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation*. 1996; 94: 2107–2112.

30. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: ФЭН,

2000. 360 с. [Zubairov D. M. *Molecular basis of blood coagulation and thrombosis* = Zubairov D. M. *Molekulyarnyye osnovy svertivaniya krovi i tromboobrazovaniya*. Kazan': FEN, 2000. 360 s. (In Russ.)]

31. Budzyn M., Gryszczynska B., Majewski W., et al. The association of serum thrombomodulin with endothelial injuring factors in abdominal aortic aneurysm. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: e2791082.

32. Coughlin S. R. Protease-activated receptors in vascular biology. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 298–307.

33. McDonnell C. J., Soule E. E., Walsh P. T., Preston R. J. S. The immunoregulatory activities of activated protein C in inflammatory disease. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44(2): 167–175.

34. Панченко Е. П., Аверков А. Б., Добровольский А. Б. и др. Признаки образования тромбина при венозной окклюзии у больных ишемической болезнью сердца и роль системы активации протеина С в его утилизации. *Кардиология*. 1991; 3: 10–13. [Panchenko E. P., Averkov A. B., Dobrovolsky A. B., et al. *Signs of thrombin formation in venous occlusion in patients with coronary heart disease and the role of the protein C activation system in its utilization* = Panchenko Ye. P., Averkov A. B., Dobrovol'skiy A. B. i dr. *Priznaki obrazovaniya trombina pri venoznoy okklyuzii u bol'nykh ishemicheskoy bolezni yu serdtsa i rol' sistemy aktivatsii proteina S v yego utilizatsii*. Kardiologiya. 1991; 3: 10–13. (In Russ.)]

35. Sychoy D. A., Kropacheva E. S., Ignat'ev I. V., et al. Pharmacogenetics of indirect anticoagulants: value of genotype for improvement of efficacy and safety of therapy. *Kardiologiya*. 2006; 46 (7): 72–77.

36. Баркаган З. С., Мамот А. П. Диагностика и контролируемая

терапия нарушений гемостаза. М.: НЬЮДИМЕД, 2008. 292 с. [Barkagan Z. S., Mamot A. P. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders* = Barkagan Z. S., Mamot A. P. *Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza*. M.: N'YUDIAMED, 2008. 292 s. (In Russ.)]

37. Баркаган З. С., Мамот А. П., Тараненко И. А. и др. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): методические указания. М.: SOVERO press, 2004. 47 с. [Barkagan Z. S., Mamot A. P., Taranenko I. A., et al. *Fundamentals of prolonged prevention and therapy of thromboembolism with indirect anticoagulants (indications, dose selection, laboratory monitoring)* = Barkagan Z. S., Mamot A. P., Taranenko I. A. i dr. *Osnovy prolongirovannoy profilaktiki i terapii tromboemboliy antikoagulyantami nepryamogo deystviya (pokazaniya, podbor doz, laboratornyy monitoring): metodicheskiye ukazaniya*. M.: SOVERO press, 2004. 47 s. (In Russ.)]

38. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: БИНОМ, 2002. С. 668–702. [Metelitsa V. I. *Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs* = Metelitsa V. I. *Spravochnik po klinicheskoy farmakologii serdechno-sosudistyykh lekarstvennykh sredstv*. M.: BINOM, 2002. S. 668–702. (In Russ.)]

39. Gogarten W., Vandermeulen E., Van Aken H., et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27 (12): 999–1015.