

Оригінальна стаття = Original article = Оригінальная статьяDOI: <https://doi.org/10.25305/unj.150511>**Показники коагуляційного гемостазу у хворих із геморагічним інсультом, асоційованим із гіпертонічною хворобою, після раннього відновного періоду**

Ткачишин О.В.

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Надійшла до редакції 11.12.2018
Прийнята до публікації 14.02.2019

Адреса для листування:

Ткачишин Олександр
Володимирович, Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, Україна, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Мета: визначити показники коагуляційного гемостазу у хворих із геморагічним інсультом (ГІ), асоційованим із гіпертонічною хворобою (ГХ), після раннього відновного періоду.

Матеріали і методи. Дослідження проведено з листопада 2016 р. до липня 2018 р. на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Було сформовано дві групи: основну – 94 хворих (50 жінок та 44 чоловіки, середній вік – (54,4 ± 8,8) року), які перенесли ГІ, асоційований з ГХ, понад 6 міс тому без спонтанної нормалізації артеріального тиску протягом цього періоду, та порівняння – 104 пацієнта (54 жінки та 50 чоловіків, середній вік – (53,7 ± 8,9) року) з ГХ без перенесеного ГІ. Групи були порівнянні за основними показниками. Всім пацієнтам проведено аналіз венозної крові натще з визначенням показників коагулограми.

Результати. Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) в основній групі перевищував показник групи порівняння – (28,345 ± 3,317) та (26,629 ± 4,601) с відповідно (p < 0,05). В осіб основної групи впродовж 6–11 міс після ГІ АЧТЧ був більшим ((29,410 ± 3,806) с), а тромбіновий час – меншим, ніж у групі порівняння ((21,740 ± 1,691) і (23,217 ± 5,740) с відповідно; p < 0,05). Фібриноген, визначений за Клаусом, в основній групі мав пряий пропорційний помірний (0,502) за шкалою Чеддока зв'язок з кількістю місяців, які минули після раннього відновного періоду.

Висновки. У групі хворих на ГХ з перенесеним ГІ статистично значущо більший АЧТЧ, що свідчить про повільніший каскад гемостазу порівняно з хворими на ГХ без ускладнень. Менше значення тромбінового часу виявлено лише у підгрупі хворих у період 6–11 міс після ГІ. У групі хворих на ГХ з перенесеним ГІ вміст фібриногену в плазмі крові збільшується при збільшенні кількості місяців після раннього відновного періоду ГІ.

Ключові слова: геморагічний інсульт; гіпертонічна хвороба; фібриноген; коагулограма

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):18-22

Indices of coagulation hemostasis in patients with hemorrhagic stroke, associated with essential hypertension, after an early recovery period

Oleksandr V. Tkachyshyn

Department of Propedeutics of Internal Medicine No 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Received: 11 December 2018
Accepted: 14 February 2019

Address for correspondence:

Oleksandr V. Tkachyshyn,
Department of Propedeutics of Internal Medicine No 1, Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Objective: To determine and evaluate indices of coagulation hemostasis in patients with hemorrhagic stroke (HS), associated with essential hypertension (EH), after the early recovery period.

Materials and methods. There were formed 2 groups of patients: the basic group included 94 patients (50 women and 44 men, middle age 54.4 ± 8.8 years old) who experienced HS, associated with EH, 6 months and earlier and had no spontaneous normalization of blood pressure over this period; the comparison group consisted of 104 persons (54 women and 50 men, middle age 53.7 ± 8.9 years old) with EH. They were matched groups by the key indicators. All the above-mentioned patients underwent fasted test of venous blood for detecting coagulation indices.

Results. Determining the mean values of the coagulation parameters in both groups, there was found that the activated partial thromboplastin time (APTT) in the basic group was greater than in the comparison group – 28.345 ± 3.317 s and 26.629 ± 4.601 s, respectively (p < 0.05). The patients of the basic group within 6-11 months after HS onset experienced a higher



level of APTT (29.410 ± 3.806 s); and the value of thrombin time (TT) was lower than in the comparison group — 21.740 ± 1.691 s and 23.217 ± 5.740 , respectively ($p < 0.05$). In the basic group, Claus fibrinogen test showed a direct noticeable correlation (0.502) according to the Chaddock scale with the number of months after the early recovery period after HS.

Conclusions. Hypertensive patients experienced HS have significantly higher value of APTT, indicating that the cascade of hemostasis is slowed down compared with patients with EH without complications. Hypertensive patients experienced HS 6–11 months before have statistically significant greater value of the APTT and lower TT value. In hypertensive patients after HS, there is a direct noticeable correlation between the concentration of Claus fibrinogen in the blood plasma and the number of months after the early recovery period after HS onset.

Key words: *hemorrhagic stroke; essential hypertension; fibrinogen; coagulogram*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):18-22

Показатели коагуляционного гемостаза у больных с геморрагическим инсультом, ассоциированным с гипертонической болезнью, после раннего восстановительного периода

Ткачишин А.В.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Поступила в редакцию 11.12.2018
Принята к публикации 14.02.2019

Адрес для переписки:

Ткачишин Александр Владимирович, Кафедра пропедевтики внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бульвар Т. Шевченко, 13, Киев, Украина, 01601, e-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Цель: определить показатели коагуляционного гемостаза у больных с геморрагическим инсультом (ГИ), ассоциированным с гипертонической болезнью (ГБ), после раннего восстановительного периода.

Материалы и методы. Исследование проведено с ноября 2016 г. по июль 2018 г. на базе кафедры пропедевтики внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Были сформированы две группы: основная – 94 больных (50 женщин и 44 мужчины, средний возраст – $(54,4 \pm 8,8)$ года), перенесших ГИ, ассоциированный с ГБ, более 6 мес назад без спонтанной нормализации артериального давления в течение этого периода времени, и сравнения – 104 пациента (54 женщины и 50 мужчин, средний возраст – $(53,7 \pm 8,9)$ года) с ГБ без перенесенного ГИ. Группы были сопоставимы по основным показателям. Всем пациентам проведен анализ венозной крови натощак с определением показателей коагулограммы.

Результаты. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в основной группе превышало показатель группы сравнения – $(28,345 \pm 3,317)$ и $(26,629 \pm 4,601)$ соответственно ($p < 0,05$). У лиц основной группы в течение 6–11 мес после ГИ АЧТВ было большим ($(29,410 \pm 3,806)$ с), а тромбиновое время – меньшим, чем в группе сравнения ($(21,740 \pm 1,691)$ и $(23,217 \pm 5,740)$ с соответственно; $p < 0,05$). Фибриноген, определенный по Клаусу, в основной группе имел прямо пропорциональную умеренную (0,502) по шкале Чеддока связь с количеством месяцев после раннего восстановительного периода.

Выводы. У больных с перенесенным ГИ, ассоциированным с ГБ, статистически значимо больше АЧТВ, что свидетельствует о более медленном каскаде гемостаза по сравнению с больными с ГБ без осложнений. Меньшее значение тромбинового времени выявлено только в подгруппе больных в период 6–11 мес после ГИ. В группе больных ГБ с перенесенным ГИ содержание фибриногена в плазме крови увеличивается при увеличении количества месяцев после раннего восстановительного периода ГИ.

Ключевые слова: *геморрагический инсульт; гипертоническая болезнь; фибриноген; когулограмма*

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2019;25(1):18-22

Вступ

Геморагічний інсульт (ГІ) – захворювання з високим ризиком смерті та тяжкої інвалідизації. Найбільш значущим чинником ризику його виникнення є гіпертонічна хвороба (ГХ). За результатами експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що в міру прогресування ГХ наростає гіперкоагуляція крові за

рахунок зниження антикоагуляційної активності та пригнічення фібринолізу, що призводить до збільшення ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи [1]. Проведено мало досліджень того, наскільки ці явища характерні для осіб з перенесеним ГІ [1-3], хоча відомо, що, починаючи з пізнього реабілітаційного періоду (>6 міс після ГІ) ризик пов-

торного ГІ знижується [4]. Хворі, котрі перенесли цереброваскулярне захворювання, асоційоване з ГХ, мають більший ризик виникнення серцево-судинних подій і летального наслідку. У зв'язку з цим слід вживати заходів для запобігання ускладненням ГХ у цієї категорії хворих. Визначення показників гемостазу може надати цінну інформацію щодо прогресування уражень вже скомпрометованої серцево-судинної системи при ГХ у пізніші строки після ГІ.

Мета: визначити показники коагуляційного гемостазу у хворих із геморагічним інсультом, асоційованим із гіпертонічною хворобою, після раннього відновного періоду.

Матеріали і методи

Дослідження проведено з листопада 2016 р. до липня 2018 р. на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

У дослідження було залучено 198 осіб (104 жінки та 94 чоловіки), яких розподілили на дві групи. В основну було залучено 94 особи (50 жінок та 44 чоловіки), котрі перенесли ГІ, асоційований з ГХ, понад 6 міс тому, не мали спонтанної нормалізації артеріального тиску після ГІ та відновилися до 50–100 балів за шкалою Бартел. Пацієнтів обстежували в середньому через $(18,3 \pm 12,1)$ міс (6–51 міс) після ГІ. Групу порівняння утворили 104 особи (54 жінки та 50 чоловіків) з ГХ без перенесеного ГІ. Групи були порівнянними за середнім віком ($(54,4 \pm 8,8)$ та $(53,7 \pm 8,9)$ року відповідно), співвідношенням статей, індексом маси тіла ($(28,67 \pm 4,47)$ і $(28,97 \pm 4,39)$ кг/м²), співвідношенням міського та сільського населення.

Усім пацієнтам проведено аналіз венозної крові натще. За допомогою стандартизованих лабораторних тестів на коагулометрі Amelung KC 1A micro (Heinrich Amelung GmbH, Німеччина) з використанням стандартних реактивів визначали такі показники коагулограми: тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), фібриноген за Клаусом (ФГ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), відсоток протромбіну за Квіком, протромбіновий індекс (ПТІ). Досліджували бідну на тромбоцити плазму, отриману шляхом центрифугування крові зі швидкістю 3000 обертів/хв (1500 г) протягом 20 хв. Визначення показників коагулограми провели одноразово за принципом добровільного прийняття рішення

пацієнтом щодо можливості та дати проходження обстеження.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на базі Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для порівняння ступеня однорідності (різноманітності) параметрів сукупностей розраховували коефіцієнт варіації (С) за формулою

$$C = (\text{Середнє квадратичне відхилення} : \text{Середнє арифметичне варіаційного ряду}) \cdot 100\%$$

При $C > 25\%$ рівень варіабельності вважали високим. У таких рядах не відкидали нетипові варіанти, а використовували непараметричні методи аналізу. Різницю між параметричними показниками оцінювали за t-критерієм Стьюдента, між непараметричними – за U-критерієм Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності між показниками при рівні $p < 0,05$. Результати дослідження наведено у вигляді $M \pm \sigma$, де М – середнє арифметичне значення, а σ – середнє квадратичне відхилення.

Клінічне дослідження проведено відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964, оновлена у 2000 р.). Кожен пацієнт або його законний представник заповнив поінформовану згоду (Експертний висновок Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця від 26.10.16, протокол № 98).

Результати та їх обговорення

Середні значення показників коагулограми крові наведено у **Табл. 1**.

При порівнянні отриманих показників виявили, що групи статистично значущо відрізняються за АЧТЧ, що свідчило про повільніше згортання крові в осіб основної групи.

З огляду на значні відмінності за кількістю місяців після ГІ між хворими основної групи для з'ясування тенденцій змін показників коагуляційного гемостазу після ГІ пацієнтів розподілили на три підгрупи відповідно до періоду після ГІ (**Табл. 2**): 1-ша підгрупа – 6–11 ($8,417 \pm 1,730$) міс, 2-га підгрупа – 12–23 ($16,000 \pm 5,148$) міс (обидві групи у пізній відновний період після ГІ), 3-тя підгрупа – ≥ 24 ($32,25 \pm 10,820$) міс (період залишкових явищ).

Отримані дані свідчать про статистично значущо менший АЧТЧ в осіб 2-ї підгрупи порівняно з 1-ою, що вказує на повільніше згортання крові в осіб до

Таблиця 1. Показники коагуляційного гемостазу

Показник	Основна група, n=94	Група порівняння, n=104
ТЧ, с	$22,077 \pm 2,669$	$23,217 \pm 5,740$
ФГ, г/л	$2,810 \pm 0,597$	$2,703 \pm 0,704$
ПТЧ, с	$11,158 \pm 1,073$	$11,091 \pm 1,386$
МНВ	$0,937 \pm 0,082$	$0,949 \pm 0,140$
АЧТЧ, с	$28,345 \pm 3,317^*$	$26,629 \pm 4,601$
Відсоток протромбіну за Квіком, %	$111,100 \pm 16,931$	$111,635 \pm 25,094$
ПТІ	$103,725 \pm 8,679$	$102,087 \pm 9,774$

Примітка. * – Різниця між показниками основної групи та групи порівняння є статистично значущою ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники коагуляційного гемостазу в підгрупах основної групи

Показник	1-ша підгрупа, n=43	2-га підгрупа, n=21	3-тя підгрупа, n=30
ТЧ, с	21,740 ± 1,691	22,520 ± 3,681	22,243 ± 3,350
ФГ, г/л	2,579 ± 0,548	2,852 ± 0,750	3,206 ± 0,390 [#]
ПТЧ, с	11,333 ± 1,111	10,960 ± 0,709	11,813 ± 2,640
МНВ	0,955 ± 0,093	0,918 ± 0,064	0,920 ± 0,079
АЧТЧ, с	29,410 ± 3,806	26,720 ± 2,620*	28,129 ± 2,736
Відсоток протромбіну за Квіком, %	108,840 ± 19,897	113,340 ± 13,580	112,729 ± 16,45
ПТІ	103,033 ± 10,386	105,320 ± 6,978	102,175 ± 11,079

Примітка. Різниця є статистично значущою ($p < 0,05$) між показниками: * – 1-ї та 2-ї підгруп; # – 1-ї і 3-ї підгруп.

одного року після ГІ. В цілому це відповідає даним щодо зниження ризику повторного ГІ після раннього відновного періоду, особливо на другий рік після ГІ.

Статистично значущо більший рівень ФГ у плазмі крові виявлено у пацієнтів 3-ї підгрупи порівняно з 1-ю. Показник у 2-ї підгрупі мав проміжне значення і статистично значущо не відрізнявся від показників в інших підгрупах. З огляду на це проведено кореляційний аналіз. Оскільки один з рідів даних (кількість місяців після ГІ) був неоднорідним, використали непараметричний метод оцінки взаємозв'язку – визначення коефіцієнта кореляції Спірмена. Він становив 0,502. Отже, зв'язок між рівнем ФГ та кількістю місяців після раннього відновного періоду від ГІ був прямо пропорційним, сила зв'язку за шкалою Чеддока – помірною. Щоб з'ясувати, чи не пов'язана така динаміка з постарінням хворих, проведено кореляційний аналіз для виявлення взаємозв'язку між віком хворих основної групи та рівнем ФГ. Величина коефіцієнта кореляції Спірмена (0,091) свідчила про відсутність такого зв'язку.

Порівняння за вмістом ФГ між підгрупами та групою порівняння (див. Табл. 1 і 2) виявило статистично значущо більший рівень ФГ лише в 3-й підгрупі. Разом зі статистично значущо більшою величиною АЧТЧ це може свідчити про схильність осіб основної групи, які перебувають у резидуальному періоді після ГІ, до більш виражених порушень у системі гемостазу, ніж осіб групи порівняння.

Отримані дані мають важливе практичне значення, оскільки рівень ФГ розглядають як маркер підвищеного ризику судинних ускладнень при атеросклерозі. Встановлено, що ризик розвитку серцево-судинних ускладнень при підвищеному вмісті ФГ у плазмі вищий, ніж при високому рівні холестерину. Вміст ФГ корелює з вираженістю периферичного атеросклерозу і є визнаним чинником ризику розвитку гострого інфаркту міокарда. У проспективних дослідженнях було показано, що рівень ФГ відображує також ризик розвитку інсульту [5], але в інших джерелах зазначено, що підвищена його концентрація не пов'язана з ризиком виникнення ішемічних інсультів [6].

У хворих з атеросклерозом вміст ФГ відображує ризик тромботичних ускладнень. Більшість даних свідчать про провідну роль ФГ в атерогенезі, тромбоутворенні та ішемії дистальніше за атеротромботичний стеноз чи оклюзію [7]. Високий рівень ФГ асоціюється з більшим ураженням судин

атеросклерозом [6]. Показано, що більший вміст ФГ незалежно пов'язаний з більшою товщиною комплексу інтима-медія [8]. У попередньому нашому дослідженні магістральних артерій шиї у хворих із ГІ, асоційованим з ГХ, виявлено більшу частоту атеросклерозу цих судин на пізніших стадіях розвитку порівняно з хворими на ГХ без ускладнень, а розмір атеросклеротичних бляшок прямо пропорційно корелював зі збільшенням кількості місяців після раннього відновного періоду після ГІ [9].

Вищий рівень ФГ у хворих з поєднанням ГХ і дисліпотеїнемії порівняно з особами з одним з цих чинників свідчить про виражену гіперкоагуляцію та підвищену тромбогенність крові, що призводить до атерогенного процесу [10]. Вважають, що наростання ендотеліальної дисфункції, яка супроводжує атерогенез, у хворих у резидуальний період ГІ (через ≥ 24 міс, відповідає 3-й підгрупі хворих у нашому дослідженні) вказує на істотне погіршення функціональної активності судинної стінки на тлі тривалої ГХ у віддаленіший період захворювання [1].

Установлено статистично значущу різницю між 1-ю підгрупою та групою порівняння за ТЧ. Це може свідчити про компенсаторну реакцію організму на пришвидшення останнього етапу згорання крові (перетворення фібриногену на фібрин) як намагання знизити ймовірність геморагічної події у перші півроку пізнього відновного періоду після ГІ. Однак статистично значущо більший рівень АЧТЧ у 1-й підгрупі порівняно з групою порівняння вказує на сповільнення каскаду активації факторів згорання крові, який передуює активації тромбіну. Отже, менший ТЧ при більшому АЧТЧ (при порівнянному вмісті ФГ) може бути результатом недостатнього інгібування тромбіну або дії сприятливих чинників більшої його активності завдяки наслідкам гемодинамічного ушкодження скомпрометованої артеріальної стінки після перенесеного ГІ. Це може мати важливе значення у подальшому прогресуванні атеросклерозу, оскільки відомо, що у фізіологічних умовах у тромбіну провідним є гемостатичний вплив, тоді як більший або патофізіологічний рівень тромбіну індукує як гіперкоагуляційний, так і прозапальний стан [11]. Зі збільшенням концентрації тромбіну завдяки прозапальним цитокинам гемостаз зазнає патофізіологічного імунноопосередкованого дисбалансу (імунотромбоз). Завдяки тромбіну відбувається активація елементів, залучених на

всіх стадіях розвитку атеросклерозу [11]. При запальному процесі внаслідок атеросклерозу прозапальні цитокіни і нейтрофіли стимулюють утворення тромбіну. В результаті пришивидшуються та активізуються прозапальні та протромботичні зміни у крові та судинній стінці [11]. Сигналізація тромбіну сприяє синтезу і вивільненню прокоагулянтів, таких як тканинний фактор, який створює умови для повторних циклів ендотеліальних порушень, коагуляції, запалення та розширення атеросклеротичних бляшок [12].

Таким чином, результати нашого дослідження розширюють знання щодо особливостей системи гемостазу у хворих на ГІ, асоційований з ГХ, після раннього відновного періоду.

Висновки

1. У хворих на ГХ із перенесеним ГІ статистично значуще більший рівень АЧТЧ, що свідчить про повільніший каскад гемостазу порівняно з хворими з ГХ без ускладнень.

2. У хворих із ГІ, асоційованим із ГХ, у період 6–11 міс після ГІ статистично значущо більшим є АЧТЧ, але меншим ТЧ, порівняно з хворими з ГХ без ускладнень.

3. У хворих на ГХ із перенесеним ГІ виявлено прямо пропорційний зв'язок помірної сили між концентрацією фібриногену за Клаусом у плазмі крові та кількістю місяців після раннього відновного періоду від випадку ГІ.

Розкриття інформації

Дослідження проводилося відповідно до Договору №07 про наукове співробітництво між ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» та Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця від 21 січня 2016 року.

Конфлікт інтересів

Жодна зі сторін дослідження не мала фінансових інтересів.

Етичні норми

Всі процедури, виконані учасникам в ході дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного і національного комітетів з етики та Гельсінської декларації 1964 року і її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Інформована згода отримана від кожного з учасників, включених до дослідження.

References

- Mirsaeva GK, Khakimova RA. Anticoagulant and fibrinolytic blood systems in patients with arterial hypertension stage III. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(5):621-625. Russian. <https://kazanmedjournal.ru/kazanmedj/article/view/2203>
- Mirsaeva GH, Khakimova RA, Timerschina IR. Endothelial dysfunction and vascular-trombocyte hemostasis in patients with arterial hypertension following hemorrhagic stroke. *Astrakhanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;6(3):239-240. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17733026>
- Mirsaeva GK, Khakimova RA, Timerschina IR. Thrombocyte hemostasis disorders in patients with arterial hypertension at different terms after survived hemorrhagic stroke. *Kazan Medical Journal*. 015;96(5):722-727. Russian. doi: 10.17750/KMJ2015-722
- Unifkovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi reabilitatsiyi «Hemorahichnyy insult' (vnurishn'omozkova hematoma, anevryzmal'nyy subarakhnoyidal'nyy krovovylyv)». Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny 17.04.2014 № 275. [Ukrainian]. http://old.moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf.
- Mal'chevs'ka TY. Koahulyatsiyni faktory ryzkyu i laboratorni metody yikh otsinky. *Vnutrennyaya meditsina*. 2007;6(6). Ukrainian. <http://www.mif-ua.com/archive/article/3602>
- Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of Plasma γ' Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Dec;35(12):2700-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306284. PubMed PMID: 26494231; PubMed Central PMCID: PMC4662615.
- Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström G, Bickel H, Catapano AL, Chien KL, de Groot E, Empiana JP, Etgen T, Franco OH, Iglseder B, Johnsen SH, Kavousi M, Lind L, Liu J, Mathiesen EB, Norata GD, Olsen MH, Papagianni A, Poppert H, Price JF, Sacco RL, Yanez DN, Zhao D, Schminke U, Bülbül A, Polak JF, Sitzer M, Hofman A, Grigore L, Dörr M, Su TC, Ducimetière P, Xie W, Ronkainen K, Kiechl S, Rundek T, Robertson C, Fagerberg B, Bokemark L, Steinmetz H, Ikram MA, Völzke H, Lin HJ, Plichart M, Tuomainen TP, Desvarieux M, McLachlan S, Schmidt C, Kauhanen J, Willeit J, Lorenz MW, Sander D; PROG-IMT study group. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Jan;23(2):194-205. doi: 10.1177/2047487314560664. PubMed PMID: 25416041; PubMed Central PMCID: PMC4544641.
- Schreiner PJ, Appiah D, Folsom AR. Gamma prime (γ') fibrinogen and carotid intima-media thickness: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2017 Dec;28(8):665-669. doi: 10.1097/MBC.0000000000000659. PubMed PMID: 28885318; PubMed Central PMCID: PMC5865218.
- Tkachyshyn OV. Ultrasonic evaluation of hemodynamics and morphology of the major arteries of the neck in patients with essential hypertension associated with hemorrhagic stroke. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2018;(2):69-78. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.129636
- Zhuk MY, Metelskaya VA, Perova NV, Zhidko NI, Aronov DM, Oganov RG. Disorders of plasma and platelet pathways of hemostasis in patients with arterial hypertension combined with dislipoproteinemia. *Russian Journal Of Cardiology*. 2003;5(43):11-17. Russian. <http://cardio.medi.ru/6630502a.htm>
- Kalz J, ten Cate H, Spronk HM. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 Jan;37(1):45-55. doi: 10.1007/s11239-013-1026-5. PubMed PMID: 24241912.
- Palekar RU, Jallouk AP, Myerson JW, Pan H, Wickline SA. Inhibition of Thrombin With PPACK-Nanoparticles Restores Disrupted Endothelial Barriers and Attenuates Thrombotic Risk in Experimental Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Mar;36(3):446-55. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306697. PubMed PMID: 26769047; PubMed Central PMCID: PMC4767676.