

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-09

УДК: 616.12-005.4:616.132.2-007.271-089.81

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА КОРОНАРНОЮ АНГІОПЛАСТИКОЮ

Сторожук Н.В.¹, Луговської Е.В.², Сторожук Б.Г.¹, Платонова Т.М.², Колесникова І.М.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

²Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Україна, 02000)

Відповідальний за листування:
e-mail: shevchuk.nadyush@gmail.com

Статтю отримано 18 червня 2018 р.; прийнято до друку 1 серпня 2018 р.

Анотація. Вплив показників гемостазу на розвиток рестенозу/тромбозу стента потребує подальшого вивчення. Мета роботи - визначити інформативність активаторів та інгібіторів згортаючої системи крові як маркерів розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ІХС та коронарною ангіопластиком. Обстежено 92 хворих (78 чоловіків та 14 жінок) з ІХС та коронарною ангіопластиком, з яких у 33 спостерігався рестеноз/тромбоз стента. У хворих одночасно визначали показники гемостазу (розчинний фібрин, Д-димер, протеїн С та фібриноген). Визначено, що у хворих з ІХС, які перенесли ангіопластику, у 67,4% випадків спостерігається достовірне підвищення рівня розчинного фібрину з подальшим достовірним його зростанням у хворих з рестенозом в анамнезі. Встановлено, що рівень Д-димеру у даних хворих достовірно знижений, при цьому у жінок він достовірно нижчий, ніж у чоловіків. Реакція антикоагулянтного протеїну С у 42,4% хворих має тенденцію до зниження, при тому, що у 80,4% має місце значна фібриногенемія. Таким чином, дослідженням встановлено наявність значного дисбалансу в системі про- та антикоагуляції у даній категорії хворих на користь коагуляційної ланки, а вивчені показники гемостазу в комплексі можуть використовуватись як інформативні інтегральні маркери тромбінемії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ангіопластика, рестеноз, гемостаз, розчинний фібрин, Д-димер, протеїн С, фібриноген.

Вступ

За останні десятиріччя впровадження нових ендovasкулярних технологій в практику лікування ішемічної хвороби серця набуло досить інтенсивного розвитку, що значно розширило можливості кардіологів у наданні як планової, так і невідкладної допомоги цій категорії хворих.

Не дивлячись на значні успіхи у сфері інвазивної кардіології, які пов'язані із застосуванням сучасних стентів з лікарським покриттям, антиагрегантної та антикоагулянтної терапії, до цього часу не вдалось у повній мірі запобігти такому ускладненню коронарної ангіопластики, як рестеноз та тромбоз у середині стента [1, 3]. Так, за літературними даними, частота зазначених ускладнень коливається від 8 до 30% [4, 8, 9], що без сумнівів потребує подальшого вдосконалення шляхів профілактики та визначення груп високого тромботичного ризику.

У наукових дослідженнях останніх років дана досить повна комплексна оцінка впливу на процес рестенозу клінічних факторів, медикаментозних засобів, анатомо-морфологічних особливостей організму та технічної складової [7]. Натомість складовій, яка відповідає за гемостаз приділялось значно менше уваги [10].

Оскільки одним із механізмів розвитку рестенозу є процес тромбоутворення на ряду з еластичним ремоделюванням та гіперплазією інтими, то оцінка ланок гемостазу перед ангіопластиком виглядає досить логічною, як така, що може вказувати на потенційну небезпеку тромботичних ускладнень.

Мета роботи - визначити інформативність активаторів та інгібіторів згортаючої системи крові, як маркерів розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластиком.

Матеріали та методи

Забір крові обстежуваних хворих та донорів для отримання плазми виконували натще з вени, із застосуванням атравматичного джгута, у 6,0 мл вакутайнер з 3,8% розчином цитрату натрію та змішували у співвідношенні 1:9. Вакутайнер із сумішшю декілька разів перемішували легкими коливаннями (без струшування). Для отримання плазми без формених елементів крові, останні осаджувались шляхом центрифугування протягом 20 хв. з прискоренням 1200-1400 g. Плазму крові (супернатант) переносили в поліетиленові пробірки Еппендорфа.

Визначення розчинного фібрину (рФ) (маркер активації системи зсідання крові) у хворих проводили за методикою бісайтового імуноферментного кількісного визначення продуктів плазмінового розщеплення фібрину, у якому як "catch" антитіла були використані моноклональні антитіла ІІІ-3в, а як "tag" - моноклональні антитіла ІІ-4d [2, 6].

Визначення Д-димеру (Д-д) проводилось також з використанням методу імуноферментного аналізу, в якому застосовувались моноклональні антитіла до епітопів Д-димерів, які утворюються лише при розщепленні нерозчинного фібрину плазміном [2].

Активність протеїну С (рС) в плазмі крові визначали, активуючи його отрутою щитомордника звичайного (*Agkistrodon halus halus*) [5]. Для цього 30 мкл плазми крові, 100 мкл активатору протеїну С, 85 мкл 0,05 М трис-НCl буферу з рН 7,4 з вмістом 0,13 М NaCl та 35 мкл 2 мМ хромогенного субстрату S 2236 інкубували при t - 37 °C впродовж 15 хв. Кількість розщепленого хромогенного субстрату визначали спектрофотометрично за довжини

Таблиця 1. Показники гемостазу у хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластиком.

№ п/п	Групи хворих	n	Параметри гемостазу			
			рФ, мкг/мл	Д-д, Пг/мл	рС, %	Фг, мг/мл
1.	Контроль	10	2,65±0,37	95,0±12,0	100,0±10,0	2,26±0,35
2.	Загальна група	92	4,67±0,36*	45,38±4,60*	92,26±2,30	4,27±0,22*
3.	а) жінки	14	4,36±0,66*	34,92±5,00*	96,62±5,07	4,53±0,49*
4.	б) чоловіки	78	4,81±0,43*	47,95±4,37*	95,15±1,54	4,22±0,16*
5.	Хворі з рестенозом	33	5,66±0,72*	43,21±9,34*	89,22±3,06	4,11±0,26*
6.	Хворі без повторної оклюзії	59	4,13±0,31*	46,58±6,18*	97,30±2,13	4,35±0,18*
7.	p		p ₆ < 0,05	p ₄ < 0,05	-	-

Примітки: рФ - розчинний фібрин; Д-д - Д-димер; рС - протеїн С; Фг - фібриноген; * - достовірність з контролем при p<0,001.

хвилі 405 і 492 нм на мікропланшетному спектрофотометрі Thermo Multiskan EX, приймаючи коефіцієнт поглинання 1 М розчину рNa при 405 нм рівним 10500 [6].

Визначення вмісту фібриногену (Фг) в плазмі крові проводили з використанням тромбіноподібного ферменту анцистрон-Н спектрофотометричним методом [6]. Для цього в скляну пробірку вносили 0,2 мл досліджуваної плазми і 1,8 мл 0,1 М фосфатного буферу рН 7,0, потім в суміш додавали 0,1 мл анцистрона-Н, що містить 0,3 одиниці активності. Суміш ретельно перемішували скляною паличкою з притертою поверхнею. Після 30 хв. інкубації при t - 37 °С, утворений згусток фібрину виймали шляхом накручування на скляну паличку та віджимали рідину, натискаючи на стінки пробірки. В подальшому згусток на паличці декілька разів промивали в холодному розчині хлористого натрію, а рідину з поверхні згустку видаляли легким дотиком до фільтрувального паперу. Розрахунки проводили за формулою:

$$\Phi = (E_{280} - E_{320}) \times 255/15,06, \text{ де}$$

Φ - концентрація фібриногену в плазмі крові в г/л; E 280 і E 320 - поглинання при довжині хвилі 280 і 320 нм (поправка на мутність розчину); 255 - коефіцієнт для перерахунку вмісту фібриногену в об'ємі зразку на його концентрацію в плазмі; 15,06 - коефіцієнт екстинції поглинання 1% розчину фібрину в кислому середовищі при довжині хвилі 280 нм.

Дослідження проведено у 92 хворих з ішемічною хворобою серця та коронарною ангіопластиком (за інформаційної згоди пацієнтів), 78 чоловіків та 14 жінок, з яких у 33 спостерігався рестеноз або тромбоз стента.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики.

Результати. Обговорення

У результаті проведеного дослідження в групі з 92 пацієнтів (78 чоловіків та 14 жінок) виявлено достовірне (p<0,001) підвищення концентрації розчинного фібрину, порівняно з контрольною групою, яке становило 4,67±0,36 мкг/мл (табл. 1). Паралельне одночасне визначення Д-димеру в загальній групі засвідчило достовірне його значне зниження (вдвічі відносно контролю) (p<0,001). Необхідно зазначити, що вказані зміни спос-

терігались на тлі значного підвищення концентрації фібриногену: до 4,27±0,22 мг/мл проти 2,26±0,35 мг/мл в контролі (p<0,001). При цьому рівень природнього антикоагулянту - протеїну С достовірно не змінювався. Гендерні відмінності показників гемостазу в даній групі спостерігались тільки при визначенні Д-димера, при цьому у жінок його рівень був достовірно нижчий, ніж у чоловіків (p<0,05). В подальшому загальна група була розділена на пацієнтів, у яких в анамнезі був рестеноз або тромбоз коронарної (стентованої) артерії (33 хворих) та пацієнтів без повторної оклюзії (59 хворих).

Як свідчать результати дослідження, у хворих з рестенозом або тромбозом коронарної стенованої артерії в анамнезі (за період до 2 років), концентрація розчинного фібрину - маркера тромбінемії, була достовірно вищою, ніж у хворих без повторної оклюзії та становила 5,66±0,72 мкг/мл проти 4,13±0,31 мкг/мл відповідно (p<0,05). Натомість, рівень протеїну С у групі з рестенозами мав тенденцію до зниження, а рівень фібриногену був однаково високим для всіх груп (табл. 1).

Все вищесказане свідчить, що хворі на ішемічну хворобу серця, які перенесли ангіопластику, не залежно від ускладнень, пов'язаних з рестенозом в анамнезі, мають в загальному досить високий ризик тромбозу, що підтверджує підвищення в 67,4% випадків концентрація одного з визнаних маркерів передтромбозу - розчинного фібрину, з іншого боку - зростання рівня розчинного фібрину не викликає зіставної реакції Д-димеру, який мав би характеризувати процес післятромбозу. Більш того, як уже відмічалось, концентрації Д-димеру достовірно знижуються, особливо у жінок. Такий дисбаланс гемостазу необхідно трактувати як неадекватний процес фібринолізу при повільному тромбоутворенні в ділянці стента і/або як "виснаження" фібринолітичної ланки, що потребує окремого вивчення. Збільшення практично в 2 рази концентрації фібриногену у 80,4% хворих, яке відбувається паралельно зі зростанням рівня розчинного фібрину, характеризує загальний потенціал згортаючої системи гемостазу, оскільки фібриноген є єдиним білком, з якого утворюється фібрин. Якщо до цього врахувати, що у 42,4% хворих спостерігалось зменшення концентрації протеїну С нижче 90%, яке не

відповідає високому ризику тромбоутворення, то можна констатувати наявність дисбалансу в системі про- та антикоагуляції у даної категорії хворих на користь ланки коагуляції.

Таким чином, можна стверджувати, що у хворих з ішемічною хворобою серця, які перенесли ангіопластику, спостерігається активація факторів коагуляції на тлі пригнічення процесів фібринолізу та антикоагуляційних властивостей. При цьому, зазначені зміни більш виражені у хворих з рестенозом в анамнезі. Досліджені показники гемостазу в комплексі можуть використовуватись як досить інформативні інтегральні маркери тромбінемії у хворих з ішемічною хворобою серця та проведеною ангіопластикой.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих з ішемічною хворобою серця, які пере-

несли ангіопластику у 67,4% випадків спостерігається достовірно ($p < 0,001$) підвищення рівня розчинного фібрину, при цьому у хворих з рестенозом в анамнезі - концентрації рФ були найвищими ($p < 0,05$).

2. Рівень Д-димеру у даної категорії хворих був достовірно нижчий ($p < 0,001$), у порівнянні з контролем, а також достовірно нижчим у жінок, в порівнянні з чоловіками ($p < 0,001$).

3. Антикоагулянтний протеїн С у 42,4% хворих мав тенденцію до зменшення концентрації до 90% від норми.

4. У 80,4% хворих відмічено зростання рівня фібриногену більш, ніж у 2 рази ($p < 0,001$), порівняно з контролем.

Визначення показників гемостазу у даної категорії хворих зможе покращити прогностичні можливості розв'язку тромбінемії та індивідуалізувати лікування.

Список посилань

1. Дідик, О. П. & Распутіна, Л. В. (2016). Тромбози стента: аналіз поширеності та предиктори виникнення. *Український кардіологічний журнал* (додаток), 3, 157-7.
2. Луговської, Е. В., Комісаренко, С. В., Платонова, Т. М., Рубленко, А. М., Фіщенко В. О. ... Колесникова, І. М. (2013). Визначення вмісту розчинного фібрину та Д-димеру для прогнозування тромботичних ускладнень за ендопротезування кульшового суглоба. *Лабораторна діагностика*, 64 (2), 3-8.
3. Мостовой, Ю. М., Распутіна, Л. В., Дідик, О. П., Данильчук, І. В. & Соломончук, А. Г. (2015). Що обрати: оригінальний клопидогрель або генерик? Роздуми підтверджені практикою. *Кардіологія: от науки к практике*, 6 (19), 97-108.
4. Пасько, В. С., Кравченко, А. М., Бенєловская, Л. К. & Костюкевич, О. М. (2016). Вплив подвійної антитромбоцитарної терапії на функцію тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з ГХ. *Український кардіологічний журнал* (додаток), 3, 58-9.
5. Рубленко, А. М., Урвант, Л. П., Макогоненко, С. М., Платонова, Т. М., Цап, П. Ю., Чернищенко, Т. М. ... Луговської, Е. В. (2011). Вплив активатора протеїну С на загальний гемостатичний потенціал плазми крові за ендопротезування тазостегнового суглоба. *Український біохімічний журнал*, 83 (5), 32-9.
6. Сторожук, Л. О., Шевчук, С. В., Сторожук, Б. Г., Заїчко, Н. В., Луговської, Е. В. ... Платонова, Т. М. (2017). *Клініко-лабораторна діагностика тромбофілії у хворих з ХХН ВД стадії, що перебувають на програмному гемодіалізі (методичні рекомендації)*. Вінниця: ФОР Рогальська І.О.
7. Тишко, В. В., Тыренко, В. В., Козлов, К. Л., Соколов, А. А., Железняк, И. С., Кравчук, В. Н. ... Любимов, А. И. (2014). Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов высокого риска после повторных реваскуляризации миокарда. *Клиническая геронтология*, 20 (9-10), 40-4. Взято с http://publish.newdiamed.ru/archive/kg09_1014_web.pdf.
8. Федорченко, А. Н., Осиев, А. Г., Промононов, А. В., Столяров, Д. П. & Кочкина, К. В. (2018). Частота развития рестеноза после ангиопластики окклюзирующий и неокклюзирующий пораженный коронарных артерий. *Кубанский научный медицинский вестник*, 6 (105), 105-9.
9. Фуркало, С. Н. (2012). Коронарное стентирование у больных стабильными формами ИБС. Данные доказательной медицины и собственные результаты. *Кардиология: от науки к практике*, 2, 96-106.

10. Pyrogova, L. V., Chernyshenko, T. M., Kolesnikova, I. M., Platonova, T. M., Bereznitsky, G. K., Makogonenko, Y. M. (2016). Level of overall haemostasis potential in donor and patient in pathology. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88 (2), 56-75. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/BioChem_2016_88_2_8

References

1. Didyk, O. P. & Rasputina, L. V. (2016). Trombozy stenta: analiz poshyrenosti ta predyktory vynyknennia [Stent thrombosis: An analysis of prevalence and predictors of occurrence]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal (dodatok) - Ukrainian Cardiology Magazine (Annex)*, 3, 157-7.
2. Luhovskoi, E. V., Komisarenko, S. V., Platonova, T. M., Rublenko, A. M., Fishchenko V. O. ... Kolesnikova, I. M. (2013). Vyznachennia vmistu rozchynnoho fibrynu ta D-dymeru dlia prohnozuvannia trombotychnykh uskladnen za endoprotezuvannia kulshovoho suhloba [Determination of the content of soluble fibrin and D-dimer to predict thrombotic complications for the hip joint prosthetics]. *Laboratorna diahnostyka - Laboratory diagnostics*, 64 (2), 3-8.
3. Mostovoi, Yu. M., Rasputina, L. V., Didyk, O. P., Danylchuk, I. V. & Solomonchuk, A. H. (2015). Shcho obraty: oryhnalniy klopidohrel abo heneryk? Rozdumy pidtverdzeni praktykoiu [What to choose: the original clopidogrel or generic? Reflections are confirmed by practice]. *Kardiyohyia: ot nauky k praktyke - Cardiology: From Science to Practice*, 6 (19), 97-108.
4. Pasko, V. S., Kravchenko, A. M., Beniellovskaia, L. K. & Kostiukevych, O. M. (2016). Vplyv podviinoi antytrombotsytarnoi terapii na funktsiiu trombotsytiv u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z HKh [The Effect of Double Antiplatelet Therapy on the Thrombocyte Function in Patients with Coronary Heart Disease]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal (dodatok) - Ukrainian Cardiology Magazine (Annex)*, 3, 58-9.
5. Rublenko, A. M., Urvant, L. P., Makohonenko, Ye. M., Platonova, T. M., Tsap, P. Yu., Chernyshenko, T. M. ... Luhovskoi, E. V. (2011). Vplyv aktyvatoru proteinu S na zahalnyi hemostatychnyi potentsial plazmy krovi za endoprotezuvannia tazostehnovoho suhloba [Influence of protein C activator on total hemostatic potential of blood plasma for endoprosthetics of hip joint]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal - Ukrainian Biochemical Journal*, 83 (5), 32-9.

6. Storozhuk, L. O., Shevchuk, S. V., Storozhuk, B. H., Zaichko, N. V., Luhovskoi, E. V. ... Platonova, T. M. (2017). *Kliniko-laboratorna diahnostyka trombofilii u khvorykh z KhKhN VD stadii, shcho perebuvauiut na prohramnomu hemodializi (metodychni rekomendatsii)* [Clinical and laboratory diagnostics of thrombophilia in patients with CKD of VD stage, which are on program hemodialysis (methodical recommendations)]. Vinnytsia: FOP Rohalska I.O.
7. Tishko, V. V., Tyrenko, V. V., Kozlov, K. L., Sokolov, A. A., Zheleznyak, I. S., Kravchuk, V. N. ... Lyubimov, A. I. (2014). Multidisciplinarnyj podhod k vedeniyu pocientov vysokogo riska posle povtornyh revaskulyarizacij miokarda [Multidisciplinary approach to the management of high-risk patients after repeated myocardial revascularization]. *Klinicheskaya gerontologiya - Clinical gerontology*, 20 (9-10), 40-4. Vzyato s http://publish.newdiamed.ru/arhive/kg09_1014_web.pdf.
8. Fedorchenko, A. N., Osiev, A. G., Promononov, A. V., Stolyarov, D. P. & Kochkina, K. V. (2018). Chastota razvitiya restenozu posle angioplastiki okklyuziruyushij i neokklyuziruyushij porazhenij koronarnyh arterij [The incidence of restenosis after angioplasty is occlusive and non-occlusive lesions of the coronary arteries]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vesnik - Kuban Scientific Medical Journal*, 6 (105), 105-9.
9. Furkalo, S. N. (2012). Koronarное stentirovanie u bolnyh stabilnymi formami IBS. Danye dokazatelnoj mediciny i sobstvennye rezultaty [Coronary stenting in patients with stable forms of coronary artery disease. Evidence-based medicine and its own results]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike - Cardiology: from science to practice*, 2, 96-106.
10. Pyrogorova, L. V., Chernyshenko, T. M., Kolesnikova, I. M., Platonova, T. M., Bereznitsky, G. K., Makogonenko, Y. M. (2016). Level of overall haemostasis potential in donor and patient in pathology. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88 (2), 56-75. Retrieved from http://nbuv.gov.ua/UJRN/BioChem_2016_88_2_8

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКОЙ

Сторожук Н.В., Луговської Е.В., Сторожук Б.Г., Платонова Т.Н., Колесникова И.Н.

Аннотация. Влияние показателей гемостаза на развитие рестеноза / тромбоза стента требует дальнейшего изучения. Цель работы - определить информативность активаторов и ингибиторов свертывающей системы крови, как маркеров развития тромботических осложнений у больных с ИБС и коронарной ангиопластиком. Обследовано 92 больных (78 мужчин и 14 женщин) с ИБС и коронарной ангиопластиком, из которых у 33 наблюдался рестеноз / тромбоз стента. У больных одновременно определяли показатели гемостаза (растворимый фибрин, Д-димер, протеин С и фибриноген). Определено, что у больных с ИБС, перенесших ангиопластику, в 67,4% случаев наблюдается достоверное повышение уровня растворимого фибрина с последующим достоверным его ростом у больных с рестенозом в анамнезе. Установлено, что уровень Д-димера у данных больных достоверно снижен, при этом у женщин он достоверно ниже, чем у мужчин. Реакция антикоагулянтного протеина С в 42,4% больных имеет тенденцию к снижению, при том, что в 80,4% имеет место значительная фибриногенемия. Таким образом, исследованием установлено наличие значительного дисбаланса в системе про- и антикоагуляции у данной категории больных в пользу коагуляционного звена, а изученные показатели гемостаза в комплексе могут использоваться как информативные интегральные маркеры тромбинемий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ангиопластика, рестеноз, гемостаз, растворимый фибрин, Д-димер, протеин С, фибриноген.

SOME INDICATORS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CORONARY ANGIOPLASTY

Storozhuk N.V., Luhovskoy E.V., Storozhuk B.H., Platonova T.M., Kolesnikov I.M.

Annotation. The effect of hemostasis parameters on the development of stent restenosis / thrombosis requires further investigation. The purpose of the paper is to find out the informativeness of activators and inhibitors of the circulating blood system as markers for the development of thrombotic complications in patients with ischemic heart disease and coronary angioplasty. 92 patients (78 men and 14 women) with ischemic heart disease and coronary angioplasty were examined, of which 33 cases suffered from stent restenosis / thrombosis. The patients were simultaneously evaluated for hemostasis parameters (soluble fibrin, D-dimer, protein C, and fibrinogen). It is determined that in patients with ischemic heart disease who have undergone angioplasty in 67.4% of cases there is a significant increase in the level of soluble fibrin with subsequent significant increase in patients with a history of restenosis. It is established that the level of D-dimer in these patients is significantly lower, while in the women it is significantly lower than that of the studied men. The reaction of anticoagulant protein C in 42.4% of patients tends to decrease, taking into consideration that in 80.4% cases there is significant fibrinogenemia. Therefore, the study reveals a significant imbalance in the system of pro- and anticoagulation in this category of patients in favor of the coagulation link, and the hemostatic parameters studied in the complex can be used as informative integral markers of thrombinemia.

Keywords: ischemic heart disease, angioplasty, restenosis, hemostasis, soluble fibrin, D-dimer, protein C, fibrinogen.