

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.*, Мжаванадзе Н.Д.,
Климентова Э.А., Журина О.Н.

Рязанский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова, г. Рязань

УДК: 616.133-004.6-005.4
DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.12.57.006

Резюме. В исследование включено 120 пациентов с ОААНК со IIB-III стадией заболевания по А.В. Покровскому-Фонтейну. Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам групп А и В были выполнены открытые и эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента соответственно, группы С – проводилось консервативное лечение. Из инструментальных методов обследования проводились ультразвуковая доплерография с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей при включении в исследование и при последующих визитах через 3, 6 и 12 месяцев. Образцы периферической венозной крови для оценки активности VIII, IX, XI факторов, фактора фон Виллебранда (ФВ), протеина С (PrC) и метаболитов оксида азота II (NO), были взяты до и через 3 месяца после операции, пациентам группы С – при включении в исследование.

У пациентов группы А и В до оперативного вмешательства средние значения активности ФВ, VIII, IX, XI факторов были повышены по сравнению с нормой, уровень NO был ниже, чем у здоровых добровольцев. Через 3 месяца наблюдался еще больший рост активности ФВ, VIII, IX, XI при снижении показателей метаболитов NO. У пациентов группы С были повышены активности IX, XI факторов, ФВ, при нормальном уровне VIII, PrC, NO. Предикторами развития рестеноза зоны реконструкции (6 месяцев) и прогрессирования атеросклероза (12 месяцев) в группах А и В являлся повышенный уровень ФВ и пониженный NO.

Анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с ОААНК позволяет сделать вывод о развитии гиперкоагуляционного состояния на фоне нормального антикоагуляционного потенциала.

Ключевые слова: атеросклероз, внутренний каскад коагуляции, гемостатические маркеры дисфункции эндотелия.

Введение

В структуре сердечно – сосудистой заболеваемости доля поражения периферических артерий составляет более 20%, и, соответственно, этим недугом страдает 2–3% всего населения России [12]. Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной [6; 8]. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы, которые составляют, по данным различных авторов, от 60–90% от всех поздних осложнений [4; 11]. В течение первого года тромбируются до 12,5% стентов с лекарственным покрытием и 1,4% без покрытия [16]. Частота тромботических осложнений после аорто-бедренных реконструкций колеблется от 59–42% и возрастает с увеличением длительности наблюдения за пациентами [2].

Важную роль в развитии тромботических осложнений после реконструктивно-восстановительных вмешательств играет свертывающая система гемостаза. Влияние сосудисто-тромбоцитарного звена и внешнего

PARAMETERS OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Kalinin R.E., Suchkov I.A.*, Mzhavanadze N.D., Klimentova E.A., Zhurina O.N.
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract. The study included 120 patients with PAD. All patients had stage IIB-III of the disease according to Fontaine classification. 40 patients with PAD underwent open and endovascular interventions for aorto-femoral-popliteal segment (groups A and B) and 40 patients underwent conservative treatment (group C). Patients underwent physical examination, ankle-brachial index measurement (ABI), duplex ultrasound (DUS) and digital subtraction angiography. After 3, 6, 12 months after treatment patients underwent the same procedures. At inclusion in the study and 3 months after surgery peripheral venous blood samples were collected to assess the activity of VIII, IX, XI, von Willebrand factor (VWF), protein C (PrC) and metabolites of nitric oxide II (NO).

In patients groups A and B mean values of activity VIII, IX, XI factors and VWF was increased in comparison with the norm before surgery. After 3 months results shown a greater increase in activity VIII, IX, XI factors, VWF in the reduction of NO metabolites. In patients group C was increased mean activity values IX, XI factors, with normal levels of NO metabolites, FVIII and PrC. Predictors of restenosis development in the reconstruction area (6 months) and the progression of atherosclerosis (12 months) in groups A and B were increased VWF and decreased NO.

Increased activity of VIII, IX, XI, VWF, prior to open and endovascular interventions reflect prothrombotic state of the hemostatic system in patients with PAD.

Keywords: atherosclerosis, intrinsic coagulation pathway, hemostatic markers of endothelial dysfunction.

пути коагуляции на процессы тромбообразования у пациентов с периферическим атеросклерозом широко освещены и исследованы, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов. Связь внутреннего пути каскада коагуляции с у пациентов с указанной патологией изучена недостаточно, результаты проведенных исследований противоречивы. Основными факторами внутреннего пути свертывания являются VIII, IX, XI [14].

Не менее важную роль в развитии тромботических осложнений играет эндотелий и его метаболиты. В норме атромбогенные факторы сосудистой стенки ингибируют тромбогенез, инактивируют прокоагулянты, активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, но не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, таким образом, ограничивают процесс тромбообразования. Одним из таких веществ, которое синтезируется и накапливается в клетках эндотелия, является фактор фон Виллебранда (ФВ). В случае повреждения клеток эндотелия освобождение ФВ увеличивается, что

* e-mail: Suchkov_med@mail.ru

дает основание использовать его в качестве индикатора нарушения функции эндотелия [1;9]. Интересен тот факт, что VIII фактор производится не только в синусоидных клетках печени, но и во внепеченочном эндотелии, что подтверждает взаимосвязь системы гемостаза с состоянием эндотелия сосудистой стенки [20].

Цель. Оценка активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии РязГМУ.

В исследование было включено 120 пациентов с ОААНК II Б-III стадии по А.В. Покровскому-Фонтейну. Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу. Клиническая характеристика пациентов представлена в Табл. 1.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Пациентам групп А и В были выполнены открытые и эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента, соответственно, группы С – проводилось консервативное лечение. Основные показания по выбору оптимального вида лечения безусловно определены в рамках трансатлантического консенсуса TASCII – (TransAtlanticInter-SocietyConsensus) и отражены в Рекомендациях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (2013). Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства пациентов представлена в Табл. 1.

Согласно дизайну исследования образцы периферической венозной крови были взяты от пациентов группы А и В до и через 3 месяца после оперативного вмешательства, а у пациентов группы С – при включении в исследование. Были проанализированы следующие параметры гемостаза: активность факторов VIII, IX, XI, ФВ, уровень метаболитов оксида азота II (NO) и протеина С (PrC). Из инструментальных методов обследования проводились: ультразвуковая доплерография с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) (аппарат GE Vivid Five, датчик Angiodin-PC), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) (аппарат Sono Scape S20 Pro) и ангиографическое исследование (аппарат Axiom Artis) сосудов нижних конечностей у всех пациентов при включении в исследование.

Затем пациенты группы А подвергались реконструктивным вмешательствам на артериях аорто-бедренно-подколенного сегмента с использованием синтетического протеза и пациенты группы В транлюминальной баллонной ангиопластике/стентированию (ТБЛАП) артерий того же сегмента. После оперативного вмешательства пациенты находились на двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел и препараты группы ацетилсалициловой кислоты). У пациентов группы С объем консервативной терапии включал гиполипесте-

Табл. 1. Клинические характеристики пациентов

Показатель, единицы измерения	Группа А	Группа В	Группа С
Возраст, годы (M±σ)	63,4±7,9	63,9±7,93	59,8±8,34
Мужчины, n(%)	33(82,5%)	35(87,5%)	36(90%)
Женщины, n(%)	7(17,5%)	5(12,5%)	4(10%)
Стадия хронической ишемии нижних конечностей			
II Бст., n(%)	11(27,5%)	13(32,5%)	32(80%)
III ст., n(%)	29(72,5%)	27(67,5%)	8(20%)
Сопутствующие заболевания и состояния			
Ишемическая болезнь сердца, n(%)	16(40%)	19(47,5%)	15(37,5%)
Артериальная гипертензия, n(%)	15(37,5%)	17(42,5%)	20(50%)
Постинфарктный кардиосклероз, n(%)	9(22,5%)	8 (20%)	8 (20%)
Исходная анатомо-ангиографическая характеристика пациентов			
Аорто-подвздошный сегмент, n(%)	13(32,5%)	17(42,5%)	13(32,5%)
Бедренно-подколенный сегмент, n(%)	27(67,5%)	23(57,5%)	27(67,5%)
Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства группа А			
Наименование оперативного вмешательства		Количество вмешательств, n(%)	
Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование		9(22,5%)	
Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование		4(10%)	
Бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава		27(67,5%)	
Распределение пациентов по типу проводимого реконструктивно-восстановительного вмешательства группа В			
Артериальный сегмент	Количество оперативных вмешательств n(%)	ТБЛАП	Стентирование
Бедренно-подколенный	23(57,5%)	20(50%)	3(7,5%)
Подвздошно-бедренный	17(42,5%)	3(7,5%)	14(35%)

Примечание: ТБЛАП – транслуминальная баллонная ангиопластика.

ринемические средства, дезагреганты, препараты улучшающие реологию крови.

Пациенты всех 3 групп через 3, 6 и 12 месяцев после включения в исследование подвергались общему осмотру, измерению ЛПИ и УЗДС артерий нижних конечностей для оценки тромботических осложнений, проходимости зоны реконструкции и прогрессирования заболевания.

Определение активности VIII, IX, XI факторов проводилось клотинговым гемостазиологическим методом с помощью оптического, полуавтоматического коагулометра SYSMEXCA 50 (Япония), PrC – хромогенным с субстратом методом на автоматическом коагулометре SYSMEXCA 660 (Япония), ФВ – методом агглютинации тромбоцитов в присутствии фактора ФВ и ристоцитина А – мануальной методикой, метаболитов NO – фотоколориметрическим методом [7]. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0. Анализ данных изучали на соответствие распределения значений исследуемого признака закону нормального распределения. Для оценки нормальности распределения выборки использовался

критерий Шапиро-Уилка. В связи с отклонением от нормального распределения для дальнейшего анализа использовались непараметрические тесты, для оценки статистических различий между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок – Критерий Уилкоксона, корреляционный анализ был проведен на основании использовался коэффициент Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

У пациентов группы А наблюдалось исходное увеличение активности ФВ VIII, IX, XI факторов при нормальном уровне ПрС и сниженном NO по сравнению со значениями здоровых добровольцев. Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX и XI факторов на фоне снижения NO. Статистически значимые изменения были получены только для VIII фактора ($p = 0,0003$), NO ($p = 0,012$). В сравнении с показателями группы С достоверно значимыми были получены различия для ПрС ($p = 0,0001$), ФВ ($p = 0,0009$), VIII фактора ($p = 0,0004$), IX фактора ($p = 0,045$), XI фактора ($p = 0,00002$), NO ($p = 0,028$).

У пациентов группы В исходное увеличение активности ФВ, VIII, IX, XI факторов при нормальном уровне ПрС и сниженном NO по сравнению со здоровыми добровольцами. Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX и XI факторов на фоне снижения NO. Статистически значимые изменения были получены для VIII фактора ($p = 0,012$), IX ($p = 0,01$), XI ($p = 0,011$), NO ($p = 0,007$). В сравнении с показателями группы С статистически значимые различия получены для

ФВ ($p = 0,018$), VIII фактора ($p = 0,014$), NO ($p = 0,046$). Достоверных значимых различий между показателями групп А и В получено не было.

У пациентов группы С были повышены средние значения активности ФВ, IX фактор при нормальном уровне VIII и XI факторов, ПрС, NO (Табл. 2).

Во всех группах по результатам проведенного исследования выявлены следующие корреляционные связи: между активностью ФВ и VIII фактором ($r = +0,421$), ПрС и VIII фактором ($r = -0,423$). Заметная – между активностью VIII и IX факторов ($r = +0,603$), VIII и XI факторов ($r = +0,609$), IX и XI факторов ($r = +0,603$), между ФВ и NO ($r = -0,517$).

У 3 (7,5%) пациентов группы С через 6 месяцев после включения в исследование выявлен инфаркт миокарда, по поводу которого пациентам проведено специализированное лечение. Исходно у этих пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при нормальном уровне ПрС и NO. Статистически значимое увеличение активности было получено только для ФВ ($p = 0,019$).

У 4 (10%) пациентов группы В по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 6 месяцев выявлен рестеноз зоны реконструкции, который потребовал повторного эндоваскулярного вмешательства с положительным эффектом. До операции у них была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ($p = 0,023$) и NO ($p = 0,003$). Через 3 месяца наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ($p = 0,014$) и NO ($p = 0,006$).

У 5 (15%) пациентов группы А по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 12 месяцев выявля-

Табл. 2. Лабораторные показатели факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия

Группа	Показатели	ПрС	ФВ	NO	VIII	IX	XI
	Норма	70-130%	70-150%	76,3 мкмоль/л	70-150%	70-150%	70-130%
Группа С	Медиана	105,9	300	71,9	133,9	201,8	124,1
	Нижняя-Квартиль	94,7	160	50	96,6	122,3	99,8
	Верхняя-Квартиль	114,4	400	95,4	156,9	255,2	149
Группа В (значения до вмешательства)	Медиана	105	600	65	157	180	156
	Нижняя-Квартиль	86	300	48	128	134	92
	Верхняя-Квартиль	114	1200	72	210	237	195
Группа В (значения через 3 месяца после вмешательства)	Медиана	103	600	52	184	218	181
	Нижняя-Квартиль	92	300	35	138	156	119
	Верхняя-Квартиль	127	800	69	271	297	226
Группа А	Медиана	91,7	600	60	175	222	189
	Нижняя-Квартиль	84	300	37	145	151	141
	Верхняя-Квартиль	100	1200	81	226	275	270
Группа А (значения через 3 месяца после вмешательства)	Медиана	95	1200	43	233	246	208
	Нижняя-Квартиль	84	300	34	179	158	118
	Верхняя-Квартиль	109	1200	67,7	294	284	287

но прогрессирование атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. У данных пациентов кровообращение в нижних конечностях было компенсировано, и необходимости в повторных оперативных вмешательствах не возникло. До операции у данных пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически достоверных изменений получено не было. Через 3 месяца наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые различия были получены для ФВ ($p = 0,027$) и NO ($p = 0,014$).

Обсуждение

В нашем исследовании повышенные значения активности ФВ, VIII, IX, XI факторов у пациентов с ОААНК отражают протромбогенное состояние системы гемостаза пациентов с ОААНК. Это согласуется с полученными результатами других авторов. Казанцев А.В. (2010) в своей работе показал, уровень ФВ у пациентов с ОААНК превышает таковой у здоровых добровольцев, причем степень увеличения активности ФВ прямо коррелирует с тяжестью атеросклеротического процесса [4]. Операция способствует сдвигу в сторону гиперкоагуляции и нарушению функциональной активности эндотелия, о чем свидетельствуют увеличенная активность ФВ, VIII, IX, XI факторов и сниженная – метаболитов NO, что соответствует 2 стадии функциональной перестройки эндотелия [9]. Повышение активности VIII, IX, XI факторов происходит в ответ на операционную травму. Поверхность стента по определению является тромбогенным субстратом, так как все современные имплантаты изготовлены из металла [3]. У группы А и В более высокие исходные значения показателей гемостаза связаны с преобладанием у пациентов III стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна (72,5% и 67,5%, соответственно). В своей работе Сучков И.А. (2013) показал, что с повышением стадии заболевания ОААНК секреторные возможности эндотелия по выработке NO снижаются [10]. В свою очередь, NO отрицательно воздействует на секрецию ФВ. Классические эффекты NO опосредованы активацией растворимой гуанилатциклазы, генерацией циклического ГМФ (цГМФ), а также цГМФ-зависимой протеинкиназы-1. Ее активация приводит к ингибированию агонист-индуцированной мобилизации кальция и, следовательно, секреции ФВ [19].

Выявленные корреляционные связи можно объяснить следующим образом: ФВ – мультимерный адгезионный гликопротеин, который в плазме крови образует комплекс с VIII фактором, стабилизируя его и защищая от протеолиза ПрС. Взаимосвязи VIII, IX, XI факторов следуя клеточной теории гемостаза можно объяснить следующим образом: в фазу амплификации тромбин способствует высвобождению VIII фактора из комплекса с ФВ и активизации XIa. Дополнительное количество IX

а фактора образуется на тромбоцитах под действием XIa фактора. Теназный комплекс представляет собой FVIIIa/FIXa на поверхности тромбоцитов [15].

Роль ФВ как предиктора развития ИМ может быть обусловлены его функциями: способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию и защищает VIII фактор от протеолиза ПрС тем самым определяя тромбоцитарный и фибриновый компоненты артериального тромбоза, соответственно. Costa C.E. et al. в своем исследовании показал корреляцию концентрация комплекса VIII фактор-ФВ с риском обострения ИБС и развития инфаркта миокарда [13].

Повышенный уровень ФВ и пониженный NO у пациентов с ОААНК может служить предикторами развития рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза. Калинин Р.Е. (2009) показал, что ответная реакция артериальной стенки на прямое операционное повреждение представляется сложной многокомпонентной системой, в которой происходит сопряжение и взаимное влияние биохимических, морфологических и воспалительных процессов. Дефицит NO приводит к усилению процессов адгезии к поверхности эндотелия, диффузий в субэндотелиальное пространство моноцитов, активации тромбоцитов, активации процессов коагуляции и пролиферации гладкомышечных клеток [5]. Tsakiris D.A. и др. отметили, что у пациентов с большей концентрацией ФВ до и после ТЛБАП бедренно-подколенного сегмента большая склонность к рестенозу [18].

Methia N. и др. (2001 г.) было высказано предположение, что ФВ играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Недавние исследования подчеркнули важность тромбоцитов и ФВ в инициации формирования атеросклеротической бляшки. У кроликов, страдающих гиперлипидемией и мышей с моделью атеросклероза, адгезия тромбоцитов предшествовала образованию атеросклеротической бляшки. Этот процесс нуждается в активации эндотелиальных клеток, но не в фактическом обнажении эндотелия, и тормозится инактивацией ФВ или его рецептора (GPIb). Инактивация ФВ и ингибирование GPIb задерживают образование жировых полос [17].

Заключение

Анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет сделать вывод о наличии выраженных изменений: развитии гиперкоагуляционного состояния на фоне нормального антикоагуляционного потенциала. Оперативное вмешательство обеспечивает еще больший сдвиг в сторону гиперкоагуляции и нарушение функционального состояния эндотелия. В качестве предикторов рестеноза зоны реконструкции и прогрессирования атеросклероза могут выступать повышенный уровень ФВ при сниженном уровне NO. На развитие инфаркта миокарда неблагоприятное воздействие оказывает повышенная активность фактора фон Виллебранда.

Оценка показателей активности факторов внутреннего каскада коагуляции и маркеров эндотелиальной дисфункции в динамике с учетом клинических проявлений и инструментальных методов диагностики может способствовать оценке тяжести заболевания, его прогноза, адекватной медикаментозной и хирургической коррекции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бабичев, А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза. Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127. [Babichev, A.V. Rol' endoteliya v mekhanizmah gemostaza. *Pediatr.* – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127].
2. Белов, Ю.В. Повторные реконструктивные оперативные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степанов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009. – 176 с. [Belov, YU.V. Povtornye rekonstruktivnye operativnyye operatsii na aorte i magistral'nykh arteriyah / YU.V. Belov, A.B. Stepanov. – М.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo» 2009. – 176 s].
3. Бокерия, Л.А. Руководство по ретгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов в 3-х тт. Издание 2-е. Т. 1/ под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алеккяна, М. Анри. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013; – С. 598. [Bokeriya, L.A. Rukovodstvo po retgenoenovaskularnoy hirurgii serdca i sosudov v 3-h tt. Izdanie 2-e. T. 1/ pod red. L.A. Bokeriya, B.G. Alekkyana, M. Anri. M: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN; 2013; – S. 598].
4. Казанцев, А.В. Диагностика прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза бедренно – подколенно – берцовой локализации / А.В. Казанцев, Е.А. Корымасов // *Фундаментальные исследования.* – 2011; Т. 1. – С. 62–67. [Kazancev, A.V. Diagnostika progressiruyushchego techeniya obliteriruyushchego ateroskleroza bedrenno – podkoleno – bercovoy lokalizatsii / A.V. Kazancev, E.A. Korymasov // *Fundamental'nye issledovaniya.* – 2011; Т. 1. – S. 62–67].
5. Калинин, Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Р.Е. Калинин. – Рязань, 2009. – 48 с. [Kalinin, R.E. Kompleksnaya ocenka funkcional'nogo sostoyaniya endoteliya u bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej pri razlichnykh metodah operativnogo lecheniya: avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / R.E. Kalinin. – Ryazan', 2009. – 48 s].
6. Калинин, Р.Е. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / И.А. Сучков, А.А. Никифоров, А.С. Пшениников // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* – 2012. Т. 1. – С. 42–45. [Kalinin, R.E. Dinamika nekotorykh biokhimicheskikh pokazatelej u bol'nykh s obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej v razlichnye sroki posle rekonstruktivnykh operatsij / I.A. Suchkov, A.A. Nikiforov, A.S. Pshennikov // *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* – 2012. Т. 1. – S. 42–45].
7. Калинин, Р.Е. Фотокolorиметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Р.Е. Калинин, В.И. Звягина, А.С. Пшениников, И.А. Сучков, И.В. Матвеева // *Астраханский медицинский журнал.* – 2010; – Т. 5, № 1. – С. 188–189. [Kalinin, R.E. Fotokolorimetricheskij metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi / R.E. Kalinin, V.I. Zvyagina, A.S. Pshennikov, I.A. Suchkov, I.V. Matveeva // *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* – 2010; – Т. 5, № 1. – S. 188–189].
8. Карпенко, А.А. Результаты вмешательства у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий аорты – подвздошного сегмента / А.А. Карпенко, В.Б. Стародубцев, П.В. Игнатенко // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2016. Т. 22, № 2. – С. 77–81. [Karpenko, A.A. Rezul'taty vmeshatel'stv u bol'nykh s okklyuzionno-stenoticheskimy porazheniyami arterij aorto – podvzdoshnogo segmenta / A.A. Karpenko, V.B. Starodubcev, P.V. Ignatenko // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* – 2016. Т. 22, № 2. – S. 77–81].
9. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, А.И. Глыбочко // Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110 с. [Kirichuk, V.F. Disfunktsiya endoteliya / V.F. Kirichuk, A.I. Glybochko // *Saratov: Izd-vo SGMU,* 2008. – 110 s].
10. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / И.А. Сучков. – Рязань, 2013. – 48 с. [Suchkov, I.A. Korrektsiya endotelial'noj disfunktsii v kompleksnom lechenii bol'nykh obliteriruyushchim aterosklerozom arterij nizhnih konechnostej: avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk / I.A. Suchkov. – Ryazan', 2013. – 48 s].
11. Сучков, И.А. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий / И.А. Сучков, А.С. Пшениников, А.А. Герасимов, А.Б. Агапов А.Б., А.А. Камаев // *Наука молодых – Eruditio Juvenium.* – 2013. Т. 2. – С. 12–19. [Suchkov, I.A. Profilaktika restenoza v rekonstruktivnoy hirurgii magistral'nykh arterij / I.A. Suchkov, A.S. Pshennikov, A.A. Gerasimov, A.B. Agapov A.B., A.A. Kamaev // *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium.* – 2013. Т. 2. – S. 12–19].
12. Папоян, С.А. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения пораженной поверхностной бедренной артерии типов С и D классификации TASC II / С.А. Папоян, А.А. Щеголев, А.Н. Радченко, Д.Г. Громов, М.М. Мутаев, М.Ю. Сазонов, А.Г. Ишевский // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2018. Т. 24, № 1. – С. 73–78. [Papoyan, S.A. Otdalennyye rezul'taty endovaskulyarnogo lecheniya porazhenij poverhnostnoj bedrennoj arterii tipov S i D klassifikatsii TASC II / S.A. Papoyan, A.A. SHCHegolev, A.N. Radchenko, D.G. Gromov, M.M. Mutaev, M.YU. Sazonov, A.G. Ishevskij // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* – 2018. Т. 24, № 1. – S. 73–78].
13. Costa, C. Elevated factor VIII in a patient with acute coronary syndrome / C. Costa, M. Alves, D. Durao // *RevPortCardiol.* – 2014; Т. 33, № 3. – С. 181–84.
14. Delvaeye, M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately / M. Delvaeye, E.M. Conway // *Blood.* – 2009. – Т. 114, № 12. – С. 2367–74.
15. Dougald, M. Monroe. What Does It Take to Make the Perfect Clot? / D. M. Monroe, M. Hoffman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. Т. 26. – С. 41–48.
16. Katsanos, K. Peripheral Stent Thrombosis Leading to Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries / K. Katsanos, S.A. Al-Lamki, A.Parthipun, S. Spiliopoulos., S.D. Patel, I. Paraskevopoulos, H. Zayed, A. Diamantopoulos // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2017. Т. 40, № 3. – С. 351–359.
17. Methia, N. Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor deficient mice / N. Methia, P. Andre, C.V. Denis // *Blood* 2001; 98: 1424–28.
18. Tsakiris, D.A. Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial occlusive disease / D.A. Tsakiris, M. Tschopl, K. Jager // *Atherosclerosis.* – 1999; Т. 142. – С. 193–200.
19. Vischer, U.M. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2006; Т. 4. – С. 1186–1193.
20. Zanolini, D., Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. / D. Zanolini, S. Merlin, M. Feola, G. Ranaldo, A. Amoroso, G. Gaidan, M. Zaffaroni, A. Ferrero, S. Brunelleschi, G. Valente, S. Gupta, M. Prat, A. Follenzi // *Haematologica.* – 2015; – Т. 100, № 7. – С. 881-92.