

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АРТЕРИАЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

Комиссаров К.А.^{1,2}, Солдатенков В.Е.¹, Бессмельцев С.С.¹, Бураков В.В.¹,
Солдатенкова О.В.¹, Папаян Л.П.¹

*1 - ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024,
Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел./факс +7 (812) 309-79-81, e-
mail: bloodscience@mail.ru*

*2 - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский
университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100, Санкт-
Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: spb@grpmi.org*

Резюме. Атеросклероз – хроническое системное заболевание. Патогенез атеросклероза тесно связан с активацией системы гемостаза и формированием гиперкоагуляционного состояния. Активации системы гемостаза вызывает избыточное образование тромбина, что приводит к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла и угнетению активности естественных антикоагулянтов: антитромбина и системы протеинов С и S. Для клинической практики представляется метод глобальной оценки состояния системы гемостаза — тест генерации тромбина.

Цель. Оценить состояние системы гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей.

Материалы и методы. Произведена оценка состояние системы гемостаза у 64 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей без и после реконструктивных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей.

Результаты. Выявлено усиление гемостатического потенциала крови у всех пациентов с заболеваниями артерий, в большей степени у пациентов, перенесших оперативные вмешательства в отдаленные сроки за счет значимого увеличения концентрации фибриногена, активности фактора VIII, активности и содержания фактора Виллебранда. С помощью теста генерации тромбина в группах пациентов после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей выявлено не только значительное увеличение генерации тромбина, но и снижение эффективности работы системы протеина С.

Заключение. Использование теста генерации тромбина в комплексе с определением активности фактора VIII, концентрации фибриногена, уровня гомоцистеина, активности и содержания фактора Виллебранда повысит прогностическую значимость оценки

гемостатического потенциала крови пациентов с атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей перед предстоящим оперативным вмешательством.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, облитерирующий атеросклероз, гемостаз, тромбоз, тромбофилия, гемостатический потенциал, генерация тромбина

HEMOSTATIC BLOOD POTENTIAL OF PATIENTS AFTER ARTERIAL RECONSTRUCTIONS OF THE LOWER LIMB.

Komissarov K.A.^{1,2}, Soldatenkov V.E.¹, Bessmeltsev S.S.¹, Burakov V.V.¹, Soldatenkova O.V.¹, Papayan L.P.¹

1 - Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

2 - St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

Summary. Atherosclerosis is a chronic systemic disease. The pathogenesis of atherosclerosis is closely related to the activation of the hemostasis system and the formation of a hypercoagulable state. Activation of the hemostasis system causes excessive formation of thrombin, which leads to thrombosis of the vessels of the microvasculature and inhibition of the activity of natural anticoagulants: antithrombin and the system of proteins C and S. For clinical practice, a method for global assessment of the state of the hemostasis system is presented - the thrombin generation test.

Objective. To assess the state of the hemostasis system in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities before and after reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities.

Materials and methods. The state of the hemostatic system was assessed in 64 patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities without and after reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities.

Results. An increase in the hemostatic potential of blood was revealed in all patients with arterial diseases, to a greater extent in patients who underwent long-term surgical interventions due to a significant increase in fibrinogen concentration, factor VIII activity, activity and content of von Willebrand factor. The thrombin generation test in groups of patients after reconstructive interventions on the arteries of the lower extremities revealed not only a significant increase in thrombin generation, but also a decrease in the efficiency of the protein C system.

Conclusion. The use of a thrombin generation test in combination with the determination of factor VIII activity, fibrinogen concentration, homocysteine level, von Willebrand factor activity and content will increase the prognostic value of assessing the hemostatic potential of the blood of

patients with atherosclerotic diseases of the arteries of the lower extremities before the forthcoming surgery.

Keywords: hypercoagulability, atherosclerosis obliterans, hemostasis, thrombosis, thrombophilia, hemostatic potential, thrombin generation

Введение

Атеросклероз – хроническое системное заболевание [1,2], характеризующееся эндотелиальной дисфункцией, местным воспалением, трансмиграцией лейкоцитов и связыванием моноцитов со стенкой артериальных сосудов с последующей их дифференцировкой в макрофаги [3]. Патогенез атеросклероза тесно связан с активацией системы гемостаза и формированием гиперкоагуляционного состояния [4]. В связи с этим, течение атеросклероза нередко сопровождается возникновением тромботических осложнений. Результатом активации системы гемостаза является избыточное образование тромбина – тромбинемия, что приводит к тромбозу сосудов микроциркуляторного русла [5,6,7] и угнетению активности естественных антикоагулянтов: антитромбина и системы протеинов С и S [8]. Следует отметить, что результаты стандартных коагуляционных тестов не всегда отражают истинный уровень гиперкоагуляции у данной категории больных и чаще всего остаются неизменными даже при наступлении тромбоза [5,9]. Кроме этого, исследование отдельных показателей (уровень фибриногена, активность фактора VIII и Виллебранда, антитромбина, протеинов С и S) также не позволяет определить риски развития атеротромбоза и дать комплексную оценку гемостатического потенциала крови пациента. В настоящее время к подтвержденным наследственным факторам риска развития тромбоза относятся гипергомоцистеинемия, дисфибриногенемия, высокий уровень фактора VIII и не 0 (I) группа крови. Поэтому, особый интерес для клинической практики представляет метод глобальной оценки состояния системы гемостаза — тест генерации тромбина (ТГТ). Комплексный подход к оценке состояния свертывания крови позволит решить задачу диагностики причин развития атеротромбоза и неудач реконструктивных вмешательств у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Цель работы

Оценить состояние системы гемостаза у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей до и после артериальных реконструктивных вмешательств.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 94 пациента с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, которые наблюдались в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период с 2018 по 2022 гг. Для визуализации атеросклеротических стено-окклюзирующих поражений аорты и артерий нижних конечностей пациентам выполняли ультразвуковое дуплексное

сканирование. С помощью этого исследования выявляли гемодинамически значимые стенозы, под которыми понимали сужения просвета сосуда на 70% и более или окклюзии артерий. Степень хронической артериальной недостаточности (ХАН) варьировала в пределах от IIа до III стадии по Покровскому — Фонтейну. Все пациенты, вне зависимости от стадии ишемии, получали комплексную консервативную терапию: устранение модифицируемых факторов риска развития атеросклероза, ежедневную тренировочную ходьбу и лекарственную терапию. Фармакотерапия включала в себя коррекцию сопутствующей патологии, гипотензивную, антитромботическую, инфузионную терапию.

Обследованные пациенты были разделены на 3 группы. В группу 1 вошли 42 пациента (13 женщин и 29 мужчин, медиана возраста — 65 лет, 95% ДИ — 44-84 лет) с гемодинамически значимыми стенозами периферических артерий без оперативного лечения в анамнезе. Вторую группу составили 25 человек (6 женщин и 19 мужчин, медиана возраста — 66 лет, 95% ДИ — 49-84 лет) с гемодинамически значимыми поражениями артерий после реваскуляризирующих оперативных вмешательств, но без тромботических эпизодов в анамнезе (группа 2). В третью группу включены 27 человек (4 женщины и 23 мужчины, медиана возраста 64,5 лет, 95% ДИ — 51-78,6 лет) с гемодинамически значимыми поражениями артерий после реваскуляризирующих оперативных вмешательств, перенесших тромбоз зон реконструкций (группа 3). Группы сопоставимы по возрасту, гендерному составу. Оценку показателей системы гемостаза больных проводили в сравнении с группой контроля, которая включала 44 практически здоровых человека.

Взятие крови для исследования показателей гемостаза проводили из локтевой вены, полученные образцы стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (фVIII), и уровень фактора Виллебранда (Ag фВ), а также активность антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS) и плазменного гомоцистеина. проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Определение ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (фВ) проводили на агрегометре AP 2110, SOLAR (Беларусь) реактивами фирмы Технология-Стандарт (Россия) согласно инструкции. Уровень D-димера определяли полуколичественным методом латексной агглютинации реактивами “D-Dimer Test”, Diagnostica Stago, Roche, France. Единицы измерения — нг/мл FEU.

Интегральный тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли методом калиброванной автоматизированной тромбинографии в бедной тромбоцитами плазме на планшетном

флюориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия) по Hemker [10]. В качестве триггерного реактива использовали «PPP-reagent +/- ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокагулянтных фосфолипидов – 4 мкМ. Осуществляли параллельную постановку ТГТ без тромбомодулина (ТМ) и с добавлением в реакционную смесь ТМ. По кривым тромбограмм с помощью программного обеспечения TrombinoScope (ThrombinoScope BV, Нидерланды) оценивали эндогенный потенциал тромбина (ЕТР – endogenous thrombin potential), пиковую концентрацию тромбина (Peak thrombin). Чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы системы протеина С, рассчитывали, как процент падения показателей ЕТР и Peak thrombin после добавления ТМ.

Молекулярно-генетическое исследование включало определение мутации в генах фактора V G1691A (Лейденская мутация) и фактора II G20210A (Протромбина). Генотипирование проводили с помощью метода ПЦР-ПДРФ, основанного на анализе полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 10.0. Для представления результатов использовали медиану (Me) и 95% доверительный интервал (ДИ). Оценку достоверности различий между независимыми выборками проводили с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 приведены показатели плазменного звена гемостаза пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. У пациентов без оперативного лечения (группа 1) по сравнению с группой контроля отмечались достоверные прокагулянтные изменения, которые характеризовались значимым увеличением концентрации фибриногена, активности фактора VIII, активности и содержания фактора Виллебранда. У пациентов группы 2 и 3, перенесших оперативное лечение, установлены аналогичные, но более выраженные по сравнению с группой 1, изменения активности и содержания фактора Виллебранда, что может быть следствием усиления эндотелиальной дисфункции в ответ на присутствие аллогенного материала (шунт, протез, стент) в зоне сосудистой реконструкции. Однако наиболее выраженные сдвиги в сторону гиперкоагуляции наблюдались у пациентов группы 3, о чем свидетельствовало значимое повышение коагуляционной активности фактора VIII не только по сравнению с группой 1, но и группой 2. Высокая концентрация фибриногена по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) была характерна для всех пациентов с атеросклерозом, вне зависимости от перенесенного оперативного вмешательства. Данные

проявления свидетельствуют об усилении гемостатического потенциала крови и о выраженной эндотелиальной дисфункции в ответ на присутствие сосудистого трансплантата и обширной области пролиферации в зоне артериальной реконструкции.

Таблица 1

Параметры плазменного гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (Me, 95% ДИ)

Показатели	Пациенты без оперативного лечения Группа 1 (n=42)	Пациенты после оперативного лечения		Группа контроля (здоровые) (n=44)
		Без тромбоза/ Группа 2 (n=25)	Перенесшие тромбоз/ Группа 3 (n=27)	
Индекс АПТВ	0,98 0,71-1,36	0,97 0,89-2,72	0,97 0,88-1,84	1,02 0,98-1,07
Протромбин (по Квику), %	99,6* 62,3-127,3	98,5 39,98-121,56	99 77,4-122,1	93,4 91,23-105,4
Фибриноген, г/л	3,62* 2,51-6,1	4,16* 2,45-5,2	4,52*, ** 3,41-5,68	2,73 2,54-2,93
Фактор VIII, %	137* 76-220	182,5* 94,87-253,7	188*, ** 110-266,2	104,0 85,0-130,0
Фактор Виллебранда, %	185* 105,75-292,5	214,5*, ** 146,0-534,0	248*, ** 186-484,4	97,0 84,00-110,00
Антиген фактора Виллебранда, %	160* 116,43-229,91	212,3*, ** 161,7-225,63	220,4*, ** 178,2-422	107,0 89,25-134,75

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;

** – $p < 0,05$ при сравнении показателей с группой без оперативного лечения (Группа 1).

Общие коагуляционные параметры, такие как АПТВ и протромбин по Квику оставались в пределах нормальных значений во всех исследуемых группах, подтверждая их малую информативность для диагностики гиперкоагуляции. Не выявлено достоверных различий с группой контроля и по таким показателям как D-димер, активность антитромбина III, протеина С, уровень протеина S.

Молекулярно-генетическое исследование установило невысокую частоту встречаемости носителей гетерозиготной мутации в гене фактора V (G1691A, Лейденская мутация) и в гене фактора II (G20210A) во всех исследуемых группах, что не позволило оценить их влияние на частоту тромботических осложнений после оперативных вмешательств.

В настоящее время известно, что ранняя окклюзия трансплантата (в течение 30 дней) чаще всего считается результатом технических проблем. Окклюзия трансплантата в течение одного года после реконструкции расценивается, как результат стеноза трансплантата или гиперплазии неоинтимы [2,5,6]. В ряде исследований у пациентов с мутацией гена фактора V был выявлен двукратный риск ранней окклюзии при реконструкциях артерий нижних конечностей [11,12]. Нами повышение уровня плазменного гомоцистеина свыше 13,5 мкмоль/л диагностировано более, чем у трети пациентов группы 1 и 2 (в 36,4% и 35,7% соответственно). С наибольшей частотой повышение уровня гомоцистеина в плазме отмечено у больных группы 3. Известно, что гипергомоцистеинемия является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии и атеросклероза и влияет на вероятность развития тромботических осложнений [13].

В таблице 2 приведены показатели, характеризующие генерацию тромбина. У пациентов группы 1 без оперативных вмешательств не отличались от таковых в группе здоровых лиц (контрольная группа). Напротив, выраженные изменения, свидетельствующие о повышении гемостатического потенциала крови, наблюдались у всех пациентов, перенесших оперативные вмешательства. Для обеих групп пациентов, перенесших оперативные вмешательства, было характерно значимое повышение максимального уровня генерации тромбина (РТ), а также эндогенного потенциала тромбина (ЕТР) в постановке теста без ТМ. Процент падения показателей ЕТР и РТ в постановке теста с тромбомодулином, который, как известно, характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С, оказался значительно сниженным в группе больных, перенесших тромбоз зон артериальной реконструкции, по сравнению с контролем и больными без оперативного вмешательства, что является существенным признаком гиперкоагуляции.

Таблица 2

Показатели теста генерации тромбина у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (Me, 95% ДИ)

Показатели ТГТ	Пациенты без оперативного лечения Группа 1 (n=42)	Пациенты после оперативного лечения		Группа контроля (здоровые) (n=44)
		без тромбоза/ группа 2 (n=25)	перенесшие тромбоз/ группа 3 (n=27)	
Endogenous thrombin potential (ETP) (ТМ-) (нМоль×мин)	1698 1191,6-2047,65	2021,6*, ** 1211-2418,2	2248*, ** 1241-2511	1688,2 1228,6-2127,0
падение Endogenous thrombin potential (ETP) (%)	49,4 33,8 - 65,5	44,6* 36,2 -62,2	39,7*, ** 35,4-59	54,6 37,7-67,5
Peak thrombin (PT) (ТМ-) (нМоль)	265 98,25-3332,4	353,6*, ** 121,2-366,4	383,5*, ** 62,52-411,9	282,4 204,0-342,2
Падение Peak thrombin (PT) (%)	39,2 8,2-51,2	34,3* 9,4-49,8	22,4*, ** 14,2-24,8	44,3 28,4-57,8

Примечание. * – p <0,05 по сравнению с контрольной группой;

** – p <0,05 при сравнении показателей с группой без оперативных вмешательств

Общеизвестно, что тромбофилия – состояние организма, которое характеризуется склонностью к повышенной свертываемости крови и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [5,8]. Тромбофилия не является болезнью и практически не проявляется клинически до первого тромботического эпизода, что значительно усложняет её раннюю диагностику [4,6]. Как правило, асимптомное течение тромбофилии реализуется после определенного провоцирующего фактора: травма, длительная иммобилизация,

системное воспаление, роды. Само оперативное вмешательство представляет собой высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а в результате наличия резистентности к активированному протеину С, в значительной мере усугубляется риск тромботических осложнений, что может нежелательным образом сказаться на первичной проходимости зон артериальной реконструкции [12]. В связи с этим, изучение проявлений тромбофилии представляется актуальным для оценки гемостатического статуса и решения вопросов профилактики и лечения тромботических осложнений.

Заключение

Проведенное исследование показало, что прокоагулянтная направленность нарушений плазменного гемостаза характерна для всех пациентов с заболеваниями периферических артерий, которая наиболее выражена у больных, перенесших тромбоз зон реконструкции после оперативных вмешательств. Свидетельством активации плазменного звена гемостаза являются значимое повышение концентрации фибриногена, активности и содержания фактора Виллебранда, активности фактора VIII.

Выполнение ТГТ при обследовании пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволило оценить особенность влияния оперативных вмешательств на гемостатический потенциал крови. С помощью ТГТ в группах пациентов после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей выявлено не только значительное увеличение генерации тромбина, но и снижение эффективности работы системы протеина С. Значимый процент падения ЕТР и РТ в отдаленные сроки после оперативного лечения отражает снижение эффективности работы системы протеина С на фоне присутствия обширной зоны сосудистой реконструкции или сосудистого трансплантата. Таким образом, выполнение оперативного вмешательства у пациентов с прокоагулянтными нарушениями в системе гемостаза будет повышать вероятность развития тромботических осложнений.

Использование теста генерации тромбина в комплексе с определением активности фактора VIII, концентрации фибриногена, уровня гомоцистеина, активности и содержания фактора Виллебранда повысит прогностическую значимость оценки гемостатического потенциала крови пациентов с атеросклеротическими заболеваниями артерий нижних конечностей перед предстоящим оперативным вмешательством. Гемостатический потенциал крови таких пациентов является определяющим в назначении современной комбинированной антитромботической терапии и профилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Olinic DM, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru DA, Liew A, Schernthaner GH, Stanek A, Fowkes G, Catalano M. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol.* –2018. –Vol. 37.– P. 327-334.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). –2016. –Vol. 135. –No 12. –P. 686-725.
3. Pujades-Rodriguez M, George J, Shah AD, Rapsomaniki E, Denaxas S, West R, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Heterogeneous associations between smoking and a wide range of initial presentations of cardiovascular disease in 1937360 people in England: lifetime risks and implications for risk prediction. *Int. J. Epidemiol.* Oxford University Press (OUP). – 2015. – Vol. 44. – No 1. – P. 129-141.
4. Комиссаров К.А., Капустин С. И., Солдатенков В. Е. [и др.] Генетические маркеры дисфункции системы гемостаза у больных с заболеваниями периферических артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2019. – Т. 25. – № S2. – С. 223. – EDN OVXGRJ.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal. *Eur. Heart J. England.* – 2018. – Vol. 39. – No 9. – P. 763-816.
6. Gerhard-Herman M.D. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Circulation.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2016. –Vol. 135. – No 12. – P. 686–725.
7. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, Heidenfelder B, Patel MR. Comparative Effectiveness Review of Antiplatelet Agents in Peripheral Artery Disease // *J. Am. Heart Assoc.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2014. – Vol. 3. – No 6.– P. 1330-1331.

8. Комиссаров К.А., Папаян Л.П., Бессмельцев С.С., Головина О.Г., Силина Н.Н., Солдатенков В.Е., Капустин С.И., Бураков В.В., Салтыкова Н.Б., Кузакбирдиева О.Х., Солдатенкова О.В. Особенности прокоагулянтных изменений в системе гемостаза у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2020. – Т. 21. – №1. – С.829-838.
9. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, Moneta GL, Murad MH, Powell RJ, Reed AB, Schanzer A, Sidawy AN; Society for Vascular Surgery. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. J Vasc Surg. – 2015. – Vol 61. – P. 2-41.
10. Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, Lecompte T, Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. Pathophysiol Haemost Thromb. –2003. –Vol. 33.– No 1.– P. 4-15. PMID: 12853707 DOI: 10.1159/000071636.
11. Ouriel K, Green RM, DeWeese JA, Cimino C. Activated protein C resistance: prevalence and implications in peripheral vascular disease. J Vasc Surg. – 1996. – Vol. 23. – P. 46-57.
12. Солдатенков В. Е., Комиссаров К. А., Бураков В. В. [и др.]. Возможности применения аутологичной крови и ее компонентов у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза // Трансфузиология. – 2021. – Т. 22. – № 4. – С. 328-342.
13. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Hands L, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. Circulation. – 2015. – Vol.132. – P.1805-1815.