

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

КОМИССАРОВ КИРИЛЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ
ТРОМБОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Бессмельцев Станислав Семенович

заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Солдатенков Виталий Евгеньевич

кандидат медицинских наук

Санкт –Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Современные представления о тромбоблитерирующих заболеваниях....	13
1.2 Диагностика тромбофилических состояний.....	25
1.3 Тест генерации тромбина, как перспективный метод диагностики гиперкоагуляционных состояний.....	40
1.4 Немедикаментозная терапия тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей.....	41
1.5 Медикаментозная терапия у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	43
1.6 Антитромботическая терапия у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей.....	45
1.7 Антитромботическая терапия после хирургических вмешательств на артериях нижних конечностей.....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Объект и материалы исследования.....	52
2.2 Лабораторные методы исследования системы гемостаза.....	58
2.3 Молекулярно-генетические методы исследования.....	62
2.4 Статистические методы исследования.....	63
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	65
3.1. Клинические особенности исследуемых групп.....	65
3.2 Распределение пациентов с ТОЗАНК по группам крови по системе ABO.....	66
3.3 Особенности показателей липидного профиля в исследуемых группах пациентов.....	67
3.4 Особенности плазменного звена гемостаза, характеризующие пациентов с ТОЗАНК.....	70
3.5 Оценка состояния гемостаза у пациентов на основании показателей теста генерации тромбина	77

3.6 Распределения генетических маркеров в исследуемых группах.....	79
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБООБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....	83
4.1 Показатели теста генерации тромбина у пациентов, получающих антитромботическую терапию.....	83
4.2 Влияние антитромботической терапии на функциональную активность тромбоцитов.....	85
4.3 Клинический случай.....	88
4.4 Разработка алгоритма прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромбоблитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ТОЗАНК) диагностируют у 14% населения, причем с возрастом частота их встречаемости увеличивается [1; 32]. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей составляет 82,3% от всех ТОЗАНК. Одной из основных причин острой манифестации атеросклероза (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, критическая ишемия нижних конечностей) является атеротромбоз [4]. В основе патогенеза атеротромбоза лежат два процесса: прогрессирующее поражение стенки артерии атеросклеротической бляшкой и дальнейшее образование тромба. Атеросклеротические изменения сосудов более характерны для лиц пожилого возраста, тогда как у молодых пациентов больший вклад в формирование патологии вносят гиперкоагуляционные нарушения в системе гемостаза [6; 9]. Характер последних, как и факторы риска развития артериальных тромбозов у пациентов с периферическим атеросклерозом недостаточно изучены. Влияние гиперкоагуляционных состояний в последнее время активно обсуждаются как значимые факторы неблагоприятного течения хронической ишемии нижних конечностей и осложнений после хирургических вмешательств [4; 5]. Неэффективность реконструктивных операций и консервативного лечения может быть обусловлена наличием показателей системы гемостаза и маркеров-кандидатов тромбоэмболизма. Известно, что гипергомоцистеинемия в крови увеличивает риск ТОЗАНК в 2–3 раза [7; 36]. По данным исследований, концентрация гомоцистеина натошак более 12,1 мкмоль/л связана с повышением в 2 раза риска развития неблагоприятных исходов атеросклероза, включая критическую ишемию нижних конечностей (КИНК), ишемическую болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), независимо от других факторов риска [29; 32]. Имеются сообщения о повышенном уровне гематокрита и повышенной вязкости крови у

больных с ТОЗАНК, одной из возможных причин которых может быть курение [1]. Активно исследуются генетические маркеры тромбофилических состояний при ТОЗАНК, что представляется перспективным направлением для прогнозирования риска тромботических событий и дифференцированного лечения [36; 38].

В настоящее время данные молекулярно-генетических исследований, посвящённых проблеме артериального тромбоза, носят противоречивый характер. Механизмы взаимодействия приобретённых и наследственных факторов, определяющие индивидуальную предрасположенность к развитию данной патологии, особенности её течения и склонность к рецидивированию, остаются до конца не изученными и представляют собой актуальную научную проблему. При этом артериальные тромбозы и их осложнения сохраняют статус одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в структуре общей заболеваемости населения.

Таким образом, актуальность прогнозирования тяжести тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей связана с необходимостью формирования персонифицированной стратегии лечения пациентов. Необходимы исследования, направленные на улучшение диагностики и лечения тромботических осложнений у пациентов с ТОЗАНК. Разработка клинико-лабораторных критериев прогнозирования тяжести тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей позволит оценить риск прогрессирования патологии, определить тактику лечения и предотвратить тяжёлые осложнения.

Степень разработанности темы

Несмотря на значительную интенсификацию антитромботической терапии в последние годы, риски сердечно-сосудистых событий сохраняются высокими, что требует дальнейших исследований с целью оптимизации схем лечения и профилактики [1; 3; 39]. Своеобразным прорывом в лечении и профилактике ТОЗАНК стало появление в 2017 году, благодаря исследованию «Compass», новой схемы профилактики сосудистых осложнений, с использованием комбинации

антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов [3; 94]. Применение прямых ингибиторов фактора Ха в сочетании с ацетилсалициловой кислотой позволило воздействовать на разные компоненты атеротромбоза и снизить риск смерти от сердечно-сосудистых событий. Влияния различных схем медикаментозного лечения ТОЗАНК на общепринятые коагуляционные тесты достаточно изучено. Изменение скрининговых параметров коагулограммы отражает факт приема прямых пероральных антикоагулянтов, однако не позволяет судить об эффективности проводимой терапии. До сих пор остается открытым вопрос о выборе наиболее информативного теста для оценки эффективности антитромботической терапии при прогнозировании исходов ТОЗАНК. Несмотря на наличие достаточной информации о механизме развития атеротромбоза и фармакодинамических свойствах препаратов, используемых в профилактике сосудистых осложнений, лабораторные критерии прогнозирования тяжести течения заболеваний артерий нижних конечностей не определены.

Цель исследования

Установить особенности тромбоблителирующих заболеваний артерий нижних конечностей на основании клинико-лабораторных данных и разработать алгоритм прогнозирования риска развития тромботических осложнений и неблагоприятных исходов, а также оценки эффективности их лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения тромбоблителирующих заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов без предшествующих оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей.
2. Выявить клинико-лабораторные особенности течения тромбоблителирующих заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей.

3. Оценить изменения лабораторных показателей системы гемостаза на фоне применения комбинированной антитромботической терапии и определить роль теста генерации тромбина в персонифицированной оценке данной терапии у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.
4. Разработать алгоритм оценки риска развития осложнений тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей и прогнозирования эффективности методов лечения, основанный на анализе клинико-лабораторных показателей.

Научная новизна

Научная новизна заключается в том, что настоящее исследование впервые систематизирует и обосновывает использование совокупности клинических данных, лабораторных показателей системы гемостаза, генетических маркеров и определяет их значимость в формировании прогноза развития послеоперационных осложнений.

Впервые показано, что в когорте пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей определяется эндотелиальная дисфункция у 51% пациентов.

Впервые установлена высокая диагностическая и прогностическая роль маркеров тромбофилии, определены их прогностически значимые уровни, которые могут использоваться в качестве предикторов дисфункции шунтов и негативных исходов реваскуляризации.

На основании проведенного исследования разработан комплексный подход к прогнозированию риска неблагоприятных результатов оперативного вмешательства с учетом коагуляционного статуса пациента.

Разработан алгоритм клинико-лабораторных критериев, позволяющих своевременно и точно оценить тяжесть течения тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, что обеспечивает возможность эффективного выбора лечебной стратегии и профилактики осложнений.

Предложены критерии, позволяющие оценить риск неблагоприятного прогноза результатов реваскуляризации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Расширение знаний о патогенезе тромботических реокклюзий дает возможность разработать комплекс мероприятий, улучшающих проходимость оперированных артерий в отдаленном периоде.

Выявленные особенности и патогенетические взаимосвязи, характеризующие сдвиги в плазменном звене гемостаза, позволяют создать алгоритм прогнозирования риска развития послеоперационного тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Для повышения точности диагностики предложено расширять спектр используемых лабораторных показателей, включать новые маркеры эндотелиальной дисфункции и коагуляционные параметры, что обеспечит более раннее выявление и профилактику тяжелых осложнений.

В ходе исследования была доказана высокая диагностическая значимость теста генерации тромбина для глобальной оценки состояния плазменного звена гемостаза и выявления гиперкоагуляционных нарушений. На основе полученных данных была разработана и научно обоснована персонифицированная тактика ведения пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Установлено, что наличие гиперкоагуляционных изменений является основанием для назначения ранней, интенсивной и пролонгированной антитромботической терапии. При этом тест генерации тромбина может служить инструментом для оценки эффективности проводимого антикоагулянтного лечения. Тест генерации тромбина является перспективным методом для создания индивидуального профиля риска и оптимизации терапии у пациентов с ТОЗАНК.

Определены методы повышения эффективности хирургических методов лечения больных с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей и персонификации антитромботической терапии.

Впервые разработан алгоритм прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Предложены меры, позволяющие снизить риск при наличии неблагоприятного прогноза планируемого оперативного вмешательства.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования носил одноцентровой ретроспективно-проспективный характер. Сбор и анализ данных осуществлялся в строгом соответствии с современными стандартами выполнения научных исследований. В соответствии с поставленными задачами был применён комплекс современных методов диагностики, включающий общеклинические, биохимические, коагулологические, иммунологические и молекулярно-генетические исследования. Статистический анализ данных проводился с применением параметрических и непараметрических методов исследования. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с прогностически неблагоприятным типом течения тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей отмечается выраженное нарушение функции эндотелия, которая характеризуется повышением активности и содержания фактора Виллебранда, а также уровня гомоцистеина.
2. Использование генетического анализа мутации FII 20210G/A, полиморфизмов MTHFR 677C/T, FGB 455G/A является необходимым для точной оценки риска тромботических осложнений у пациентов, планируемых к операциям на артериях нижних конечностей.

3. Оценка системы гемостаза с определением активности фактора VIII, концентрации фибриногена, уровня гомоцистеина, а также активности и содержания фактора Виллебранда, позволяет объективно оценить гемостатический потенциал крови у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей перед предстоящими оперативными вмешательствами.

4. Использование теста генерации тромбина является эффективным инструментом оценки антитромботической терапии у пациентов с тромбоблиторизирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

5. Предложенный алгоритм оценки риска развития тромбоза при заболеваниях артерий нижних конечностей позволяет выявить группы высокого риска неблагоприятных исходов с высокой вероятностью прогрессирования заболевания, определить риски тромбоза зоны реконструкции и персонализировать подход к дальнейшей тактике лечения пациентов, что повышает успех оперативных вмешательств.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность и обоснованность полученных результатов научной работы определяется объемом выборки – 112 пациентов хирургического профиля с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей, включенных в исследование, дизайном исследования, наличием группы сравнения (36 первичных доноров цельной крови), полноценным объемом клинических данных и использованием современных методов исследования. В работе использованы современные методы статистической обработки данных.

Материалы, основные положения и результаты диссертации были представлены на 2-й Всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологии гемостаза» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2022 г.); 16-ом Санкт-Петербургском венозном форуме

«Рождественские встречи» (Санкт-Петербург, 2023 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лабораторная диагностика в гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2024 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» (Санкт-Петербург, 2024 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них – 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук. По результатам работы получен патент № 2756422 С1 «Способ выбора тактики хирургического лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: № 2020122131: заявл. 29.06.2020: опубл. 30.09.2021 / Пуздряк П.Д., Смирнов А.Е., Шломин В.В., Косицина И.М., Иванов М.А., Бондаренко П.Б., Самко К.В., Петрова К.А., Комиссаров К.А., Колчинский И.А.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практическую работу клинических отделений ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, в обучении слушателей кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, а также используются в образовательной деятельности ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России при подготовке ординаторов, и на циклах повышения квалификации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.28 – Гематология и переливание крови и 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, п. 2, и области исследования специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия, п. 5, п. 8.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в активном участии на всех этапах исследования. Автор разработал дизайн, цель и задачи диссертационного исследования, самостоятельно провел сбор клинического материала, выполнил физикальные и диагностические исследования. В процессе набора материала обработал донорские карты, провел анкетирование исследуемой группы, создал базу данных. Автором произведен анализ и статистическая обработка результатов исследования, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации. Степень личного вклада автора составляет более 80%.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Список литературы содержит 156 литературных источников, в том числе 31 отечественных и 125 иностранных публикаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о тромбоблитерирующих заболеваниях

Длительное время лечение пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей было регламентировано национальными рекомендациями 2019 г. [1]. Настоящий документ представляет собой результат работы экспертной группы, основанный на критическом анализе и синтезе данных наиболее актуальных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров, посвящённых ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий. При этом следует учитывать, что стремительное развитие медицинской науки и непрерывное поступление новых данных неизбежно влекут за собой пересмотр существующих подходов к диагностике и переоценку терапевтической ценности различных лекарственных препаратов.

Большинство случаев заболеваний артерий нижних конечностей приходится (ЗАНК) на облитерирующий атеросклероз, который составляет до 82,3% всех случаев ТОЗАНК [1; 2; 32]. Целый ряд других нозологий, характеризующихся постепенным стенозированием артерий, могут вызывать синдром хронической артериальной ишемии конечности. Неспецифический аортоартериит и диабетическая ангиопатия являются причиной 9% и 5% случаев от общего числа ТОЗАНК соответственно [3; 34]. К другим причинам ТОЗАНК относятся болезнь Рейно и облитерирующий тромбангиит [16]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), атеросклероз представляет собой вариабельную комбинацию изменений интимы артерий, включающую накопление липидов, сложных углеводов, форменных элементов крови, фиброзной ткани и кальцификацию, а также сопутствующие изменения меди [1; 33]. Данное заболевание может протекать бессимптомно в течение длительного времени. Клиническая манифестация, как правило, происходит по мере формирования и увеличения атеросклеротической бляшки, что приводит к постепенному стенозированию просвета артерии и возникновению характерной симптоматики,

такой как стенокардия, нарушения мозгового кровообращения и перемежающаяся хромота [8; 41]. Клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ) или заболевание периферических артерий (ЗПА), проявляются в среднем возрасте, однако, процесс атерогенеза может начинаться еще в раннем детстве и длиться долгие десятилетия. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет (СД), отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу [5; 30]. Общим звеном патогенеза развития ССЗ является прогрессирующее стенозирование просвета артерий с развитием артериальной недостаточности.

С позиций клинического течения, возникновение патологического процесса в артериях нижних конечностей принято разделять на 3 стадии развития атеросклероза: асимптомное течение, перемежающуюся хромоту и КИНК. Будучи различными этапами одного патологического процесса, каждая стадия характеризуется своими особенностями патогенеза, проявляющимися в определённые периоды развития ТОЗАНК. Асимптомные формы ТОЗАНК представляют собой доклиническую фазу хронического поражения артерий, которая не вызывает выраженных клинических признаков хронической артериальной недостаточности. У многих пациентов с ТОЗАНК клиническая симптоматика отсутствует или не является специфичной – таких пациентов обычно относят к группе бессимптомных.

По данным популяционного исследования, проводившегося в Швеции, распространенность поражения артерий нижних конечностей у людей в возрасте 60–90 лет составила 18%, а перемежающейся хромоты около 7% [34]. У одной трети пациентов какие-либо клинические симптомы отсутствовали.

Перемежающаяся хромота (ПХ) – синдром преходящей хронической ишемии конечности, которая проявляется недомоганием, дискомфортом или болью в мышцах нижней конечности, возникающих при физической нагрузке.

Исследования по эпидемиологии ТОЗАНК на основе лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), без учета симптоматики болезни, предполагают, что распространенность бессимптомного ТОЗАНК может быть схожей у мужчин и женщин, хотя проявления ПХ более распространены у мужчин [34; 52].

КИНК – синдром декомпенсации хронической артериальной недостаточности конечности, основными клиническими проявлениями которого являются боль в покое, не купируемая наркотическими анальгетиками или наличие язвенно-некротического процесса стопы. Эпидемиологические данные по КИНК вариативны в различных странах и несколько ограничены [16; 46]. Ежегодная частота ампутаций конечностей у пациентов с ТОЗАНК составляет от 120 до 500 на миллион населения; число ампутаций нижней конечности выше и ниже колена примерно одинаковое [84; 139]. После ампутации прогноз неблагоприятный. В течение 2 лет после ампутации голени 30% пациентов умерли, 15% – перенесли ампутацию бедра, 15% – ампутацию другой конечности, а подвижность полностью восстановилась только в 40% случаев [10; 46].

По данным ВОЗ в 2016 году от ССЗ во всем мире умерло около 17,9 млн человек, что составило 31% от всей мировой смертности [32]. Свыше 85% этих смертей произошло в результате острого коронарного синдрома и инсульта [1]. По подсчетам ВОЗ, к 2030 г. от ССЗ будут умирать 23,6 млн человек [2; 54]. Более 75% случаев смерти от ССЗ происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. Доказано, что снижение риска ССЗ в этих странах связано не столько с качеством медицинской помощи, сколько с образом жизни и особенностями питания [54]. Что касается распространения заболеваний периферических артерий, то в некоторых географических регионах, особенно в западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии, большинство случаев ЗАНК регистрируется у людей моложе 55 лет [57; 151]. В мета-анализе американской ассоциации кардиологов (American Heart Association) распространенность ЗАНК у мужчин варьировалась от 6,5% (в возрасте 60-69 лет) до 11,6% (в возрасте 70-79 лет) и до 29,4% (старше 80 лет) [13; 78]. Аналогичные возрастные увеличения распространенности ЗАНК отмечены и у женщин (5,3%, 11,5% и 24,7% в этих возрастных категориях, соответственно) [78].

Патогенез атеротромбоза представляет собой комплексный и многофакторный процесс. На сегодняшний день отсутствует единая теория, способная учесть все его аспекты. На протяжении 150 лет были предложены различные гипотезы, объясняющие развитие атеросклероза. Так, К. Рокитанский в 1850 году в своей теории дискразии выдвинул идею, что основой атерогенеза служит образование тромбов на поверхности интимы артерий, что в дальнейшем приводит к их повреждению [29; 30]. Исторически значимый вклад в изучение тромбозов внёс Рудольф Вирхов, который ещё в 1856 году описал известную триаду факторов, лежащих в основе тромбообразования: замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и изменение реологических свойств крови [150]. Развитие представлений об атеросклерозе получило мощный толчок в 1913 году благодаря работам Н. Н. Аничкова. Его холестериновая теория, подтверждённая в экспериментах на животных, установила прямую связь между потреблением холестерина и развитием атеросклеротических изменений в аорте, схожих с наблюдаемыми у человека [30; 77]. Приверженцы этой концепции считают, что первичным фактором атеросклероза является проникновение липидов и липопротеинов в интиму и субэндотелиальное пространство. С накоплением липидов в центре бляшки она увеличивается, что в свою очередь приводит к истончению фиброзной оболочки под воздействием определенных ферментов, что может закончиться её повреждением. Дальнейший разрыв вызывает гиперкоагуляцию и агрегацию тромбоцитов в месте повреждения, что приводит к образованию тромба, который блокирует просвет сосуда [11; 31].

В середине 70-х г.г. XX века американские исследователи Росс Р. и Гломсет Дж. А. представили теорию о том, что атеросклероз развивается вследствие повреждения эндотелия артерий [36]. Они рассматривали это повреждение как инициирующий фактор атеросклеротического процесса. Впервые самостоятельная роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса была описана в 1980 г. в работе Р. Ф. Фурчготта и Дж. В. Завядского. В своём исследовании авторы продемонстрировали, что изолированная артерия способна изменять мышечный тонус в ответ на введение ацетилхолина, и этот эффект не зависел от

нейрогуморальных механизмов [72]. Именно эндотелиальным клеткам была отведена ключевая роль в этом процессе, а сам эндотелий был охарактеризован как «сердечно-сосудистый эндокринный орган», обеспечивающий взаимодействие между кровью и тканями. Последующие научные изыскания подтвердили, что эндотелий является не пассивным барьером, а динамически активным органом [29]. Патологическое состояние, известное как дисфункция эндотелия, является неотъемлемым компонентом в механизме развития широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Учитывая её ключевую роль в развитии патологии, коррекция эндотелиальной функции сегодня рассматривается как одна из приоритетных целей современной терапии, направленной на профилактику и лечение этих состояний [14; 38]. Восстановление функций эндотелия приводит к положительным результатам в программах первичной и вторичной профилактики. В качестве ведущих факторов, инициирующих повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки, выступают компоненты табачного дыма, в частности монооксид углерода, и гемодинамическая перегрузка, связанная с повышением артериального давления. Существенный вклад в развитие дисфункции вносят также атерогенная дислипидемия, инфекционные процессы (бактериальной и вирусной природы), а также модифицированные формы липопротеинов и другие факторы [23; 66].

Одним из ключевых открытий в понимании патогенеза атеросклероза стало исследование М. Брауна и Дж. Голдштейна в 1960-х г.г., которое выявило рецепторы к липопротеидам низкой плотности (ЛНП) и механизмы связывания холестерина с этими рецепторами [55]. Эти исследования позволили объяснить молекулярно-генетическую природу семейной гиперхолестеринемии — заболевания, которое характеризуется быстрым прогрессированием атеросклероза и высокой предрасположенностью к ранней смерти. Эти открытия способствовали разработке новой группы препаратов — статинов, которые эффективно снижают уровень холестерина ЛНП в крови. Клинические исследования показали, что снижение уровня холестерина ЛНП приводит к уменьшению числа новых случаев

ИМ и инсульта, а также снижению потребности в хирургических вмешательствах на артериях. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что применение статинов в высоких дозах способствует стабилизации и даже регрессии атеросклеротической бляшки [64; 81].

С течением времени теории атеросклероза, сосредоточенные на одном ключевом факторе, начали уступать место более комплексным концепциям, рассматривающим многофакторные воздействия на сосудистую стенку. Независимо от этиологического фактора, инициировавшего повреждение эндотелия, в данной области происходит адгезия тромбоцитов и моноцитов с их последующей миграцией в интиму сосуда. Прогрессирующее утолщение интимы приводит к развитию локальной гипоксии как в самой атеросклеротической бляшке, так и в прилегающих тканях. Гипоксия, в свою очередь, может вызывать некротические изменения в ядре бляшки и запускать процесс неоваскуляризации из адвентиции. Образующиеся новообразованные сосуды (васкулогенез) являются источником микрогеморрагий, что увеличивает тромбогенный потенциал бляшки [81; 92]. Параллельно с этим происходит ремоделирование сосудистой стенки, характеризующееся дилатацией и компенсаторным расширением просвета, что позволяет ему некоторое время оставаться в пределах нормы [30; 149]. Однако по мере прогрессирования роста бляшки и истощения компенсаторных возможностей мышечно-эластического слоя меди наступают фаза необратимого сужения просвета. Именно на этой стадии атеросклеротические бляшки приобретают нестабильность и становятся ключевым звеном в патогенезе острых осложнений атеросклероза [65].

Клинические манифестация атеросклеротического поражения возникают вследствие реализации двух возможных механизмов – тромботического и гемодинамического [21; 25]. В первом случае, в результате активации тромбоцитов на поврежденном эндотелии на поверхности атеросклеротической бляшки образуется фибрин-тромбоцитарный тромб, который может отрываться и вызывать артерио-артериальную эмболию. Также эмболия может появиться из-за изъязвления бляшки и выхода её компонентов в сосудистое русло [22].

Гемодинамический механизм реализуется при снижении системного артериального давления: объем кровотока в пораженном участке быстро уменьшается, несмотря на работу коллатералей [16; 88]. Тромбоэмболический механизм считается более значимым в развитии острого сосудистого события, при этом оба механизма часто сосуществуют, что усложняет точное определение ведущего звена. Поэтому в клинической практике считается, что основная причина острого проявления атеросклероза – атеротромбоз [17].

Тромбообразование на фоне атеросклероза – это многоэтапный процесс, запускаемый повреждением или разрывом атеросклеротической бляшки. Этот первичный дефект инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, что приводит к активации сосудосуживающих нейрогуморальных механизмов [28; 79]. Их действие дополнительно усиливается за счёт высвобождения эндотелиальных факторов. В ответ на повреждение сосудистой стенки происходит адгезия тромбоцитов, которые связываются с субэндотелиальными структурами, в частности с фактором фон Виллебранда (фВ) и коллагеном. Данный процесс опосредован специфическими мембранными рецепторами тромбоцитов и является начальным этапом формирования первичной тромбоцитарной пробки [25; 28]. Тканевой фактор, выделяющийся в местах эрозии интимы или разрыва бляшки, играет ключевую роль в активации свертывания, образуя каталитический комплекс с VIIa фактором, что приводит к активации факторов IX и X. Активированные факторы X и V формируют протромбиназный комплекс, который катализирует преобразование протромбина в тромбин. Тромбин является центральным ферментом свертывания, который не только превращает фибриноген в фибрин, но и активирует тромбоциты, а также через фактор XIII способствует полимеризации фибрина.

Эндотелиальные клетки также выделяют сосудорасширяющие вещества, такие как простациклин и оксид азота, которые обладают способностью предотвращать активацию и агрегацию тромбоцитов [33; 68]. При активации тромбоциты изменяют свою форму и высвобождают аутокринные и паракринные медиаторы, включая АДФ и тромбоксан A₂, что усиливает агрегацию. Во многих

исследованиях активации тромбоцитов было показано, что в этом процессе участвуют цитокиноподобные и хемокиновые сигнальные системы, такие как тромбоцитарный фактор 4, который стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и регулирует работу рецептора CD163. Трансгенные мыши, лишенные тромбоцитарного фактора 4, демонстрируют замедленное прогрессирование атеросклероза [29].

Кроме того, на эндотелиальных и гладкомышечных клетках, фибробластах и иммунных клетках (моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и других) также присутствуют рецепторы CD40, которые принадлежат к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Эти рецепторы участвуют в сложном комплексе провоспалительных, иммуномодулирующих и протромботических процессов, подтверждая свое важное значение в атерогенезе [26; 83]. В результате всех этих процессов развивается эндотелиальная дисфункция, повышается агрегация тромбоцитов, активируются моноциты, увеличивается проницаемость эндотелия, происходит сосудистое ремоделирование, что может привести к дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию тромбоза [154]. Тромбин, фактор Ха, а также комплекс VIIa и тканевого фактора оказывают влияние на активируемые протеазой рецепторы, что еще больше усиливает воспалительные и протромботические процессы [24; 59].

Среди причин развития атеросклероза выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Немодифицируемыми факторами риска развития ССЗ являются: пол, возраст, наследственность [1]. Распространенность ЗАНК среди мужчин выше, чем среди женщин, особенно в молодых возрастных группах. У больных с ПХ соотношение числа мужчин достигает двукратного преимущества над женщинами [21; 89]. При тяжелых стадиях заболевания, таких как хроническая критическая ишемия конечности, количество мужчин превосходит более чем в 3 раза количество женщин. Эстрогены повышают уровень липопротеидов высокой плотности и защищают женский организм от атеросклероза [13; 88]. Однако в постменопаузальный период уровень гормонов снижается и атеросклероз у женщин развивается так же, как и у мужчин. Мужчины

больше подвержены другим факторам риска: курение, злоупотребление алкоголем, более высокая подверженность стрессам [40; 87].

Проявлениями атеросклероза в раннем детстве являются липидные полосы и пятна на разных участках артериальной системы, которые не создают препятствия для тока крови. После 20 лет процесс прогрессирует, причем у мужчин гораздо стремительнее, чем у женщин, у которых развитие начинается после 55 лет [21; 102].

У лиц с отягощенным семейным анамнезом, у которых ближайшие родственники столкнулись с проявлениями ИБС и атеросклероза в возрасте до 55 лет, имеется более высокий риск развития ССЗ атеросклеротического генеза. Особую когорту высокого риска составляют пациенты, страдающие наследственной гиперхолестеринемией, полигенной гиперхолестеринемией, комбинированной семейной гиперлипидемией [23; 109]. У таких пациентов риск развития ИБС в молодом возрасте намного выше.

К модифицируемым, то есть изменяемым факторам риска относятся курение, АГ, СД, гиподинамия, ожирение, дислипидемия и хроническая болезнь почек. Табакокурение является одним из главных факторов риска развития и прогрессирования ТОЗАНК [40; 60; 71]. Некоторые исследования показали, что у пациентов с поражением периферических артерий, которые продолжали курить, риск смерти, инфаркта, инсульта и ампутации значительно выше [35; 75]. Многоцентровые исследования выявили, что отказ от курения связан с меньшей частотой сердечно-сосудистых событий, замедлением прогрессирования хронической ишемии конечности, снижением риска рестенозов в области анастомозов, тромбозов сосудистых протезов, а также уменьшением случаев ампутации и смертности [1; 77]. У хронических курильщиков развивается дислипидемия, усиливается процесс перекисного окисления липидов, что приводит к дисфункции эндотелия и стойкому спазму артериальных сосудов. Происходит снижение фибринолитической активности свертывающей системы крови и повышение агрегационной способности тромбоцитов. Отказ от курения – важнейшая мера первичной и вторичной профилактики ЗАНК [137; 145].

В рамках Фрамингемского исследования была проведена оценка факторов риска развития ишемической болезни сердца и заболеваний периферических артерий. Результаты данного анализа продемонстрировали, что основными факторами, связанными с патогенезом атеросклероза периферических артерий, являются артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена [5; 18]. Заболевания почечных артерий часто ассоциируются с предшествующим высоким артериальным давлением. В рамках проспективного популяционного исследования, охватившего 92 728 человек, гипертония оказалась самым значительным предиктором развития неблагоприятных исходов заболеваний артерий, таких как острый мезентериальный тромбоз, острая ишемия конечностей и хроническая ишемия, угрожающая потере конечности. СД повышает риск развития заболеваний артерий до 4% в популяционных исследованиях, причем этот риск увеличивается с длительностью диабета [30; 143]. Прогноз для пациентов с диабетом хуже, чем для тех, кто не страдает этим заболеванием, с пятикратным повышением риска ампутации, что связано с характерным поражением дистальных артерий, частым развитием нейропатии и высоким риском инфекций [31; 95]. Фрамингемское исследование также показало, что наличие СД увеличивает риск перемежающейся хромоты в 3,5 раза у мужчин и в 8,6 раза у женщин. Известно, что наличие диабета у пациента ухудшает отдаленные результаты артериальных реконструкций при ишемии конечностей [32; 101].

Несколько исследований показали, что высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) связаны с повышенным риском развития симптоматических и бессимптомных заболеваний сонной артерии независимо от возраста [97]. Высокая распространенность гиперхолестеринемии является значительным фактором, приводящим к развитию ЗАНК. В большинстве исследований высокий уровень общего холестерина в крови ассоциирован с повышением частоты встречаемости ЗАНК [73; 94]. В проспективном исследовании, включающем 51 529 мужчин в возрасте от 40 до 79 лет в течение двух десятилетий, гиперхолестеринемия продемонстрировала сильную,

дифференцированную и независимую связь с клиническими проявлениями ЗАНК [42]. При сравнении показателей пациентов с ЗАНК со здоровыми лицами отношение общего холестерина к ХС-ЛПВП было выше в группе ЗАНК и тесно связано с заболеванием [117]. Идентификация факторов риска позволяет прогнозировать тяжесть и динамику прогрессирования заболевания у конкретного пациента на ближайшие годы. В клинической практике стран Европы для стратификации риска ССЗ широко применяется шкала SCORE. Данная модель учитывает такие параметры, как пол, возраст, статус курения, уровень систолического артериального давления и концентрацию общего холестерина. Шкала SCORE предназначена для оценки 10-летнего риска летального исхода от ССЗ. При сопоставлении с Фрамингемской шкалой, оценивающей 10-летний риск развития ИБС, было установлено, что 5%-й риск летальности по SCORE эквивалентен 15% риску ИБС у мужчин и 20% у женщин [1; 116]. К существенным недостаткам шкалы SCORE относят возрастные ограничения, отсутствие учёта субклинического атеросклероза периферических артерий и ряда других факторов риска в алгоритме стратификации. Помимо этого, современные шкалы оценки рисков не учитывают наличие маркеров наследственной тромбофилии, состояние гиперкоагуляции, а также баланс прокоагулянтных и антикоагулянтных эффектов системы гемостаза [77; 121]. Сужение просвета сосуда вследствие формирования атеросклеротической бляшки является морфологической основой для развития сосудистых событий. Однако ключевым звеном, трансформирующим протективные реакции свёртывающей системы в патологический процесс, выступает нарушение гемостатического баланса, ведущее к избыточному образованию тромбина [27]. Следствием этого каскада становятся артериальные тромбозы, которые лежат в основе патогенеза таких состояний, как ишемический инсульт, инфаркт миокарда, мезентериальный тромбоз и КИНК [1; 82]. В качестве новых факторов риска атеросклероза рассматриваются повышенные маркёры воспаления. К ним относятся С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген, ICAM-1, асимметричный диметиларгинин, b-2 макроглобулин и цистатин С. При этом их клиническое значение для прогнозирования развития и течения

атеросклероза периферических артерий на сегодняшний день остаётся предметом дальнейшего изучения [10; 20].

Наличие факторов риска, перечисленных выше, позволяет предположить наличие ЗАНК. Диагностика заболеваний периферических артерий требует комплексного подхода, основанного на анализе анамнеза и клинической картины [19]. Течение заболевания может быть как бессимптомным, так и сопровождаться классическими или атипичными симптомами. Эпидемиологические данные показывают, что бессимптомные формы встречаются в три раза чаще симптомных. Отсутствие жалоб у некоторых пациентов часто связано с низкой физической активностью, однако даже при бессимптомном течении прогноз остаётся неблагоприятным из-за системного атеросклероза [5]. Атипичные симптомы, обусловленные сопутствующими заболеваниями, могут маскировать классическую картину ишемии. В связи с этим ключевое значение приобретает дифференциальная диагностика ПХ [32; 139]. В клинической практике ПХ сосудистого генеза чаще всего приходится дифференцировать с болями в ногах при коксартрозе, артритах, а также с нейрогенной хромотой, возникающей на фоне компрессии нервных корешков [32].

Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) является основным неинвазивным методом для первичной постановки диагноза ЗАНК [1]. Данный метод прост в воспроизведении, что дает ему преимущества при использовании даже у бессимптомных пациентов. ЛПИ оценивается путем измерения систолического артериального давления на обеих плечевых артериях и артериях тыла стопы, а также задней большеберцовой артерии. Измерения проводятся, когда пациент находится в положении лежа в течение 10 минут. Значения ЛПИ выше 1,40 указывают на ригидность артерий, что обычно связано с плотной кальцинированной стенкой и чаще наблюдается у пациентов с сахарным диабетом и/или прогрессирующими хроническими заболеваниями почек. Нормальные значения ЛПИ для взрослых находятся в пределах от 0,91 до 1,30, тогда как показатели $\leq 0,90$ свидетельствуют о наличии

ЗАНК. Показатели менее 0,39 могут указывать на тяжелую форму заболевания, что может привести к язвенно-некротическим нарушениям [1; 50].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является золотым стандартом диагностики остаточной облитерирующей болезни артерий нижних конечностей; поскольку оно обеспечивает возможность оценки спектра поражений, включая анализ результатов хирургического и консервативного лечения [1; 77]. Для определения степени поражения артерий используются данные изображений сосуда и критерии качественного и количественного анализа спектра доплеровского сдвига частот [152].

Компьютерная томография с ангиографией и магнитно-резонансная ангиография являются важными лучевыми методами диагностики, применяемыми для определения локализации и распространенности стенозов при ТОЗАНК [1]. С целью лучшей визуализации эти методы требуют внутривенного введения контрастного вещества. Ангиографическое изображение формируется на основе множества поперечных сканирований и может быть отображено в трех плоскостях, что позволяет детально оценить патологию.

Для установления топографической анатомии и локализации процесса, особенно при планировании реваскуляризации, также может использоваться прямая инвазивная ангиография, при которой контрастное вещество вводится непосредственно в просвет артерии через катетер. Такой подход позволяет более точно визуализировать сосудистую систему и спланировать необходимые вмешательства.

1.2 Диагностика тромбофилических состояний

На протяжении многих лет для объяснения механизмов гемостаза использовалась каскадная модель свёртывания крови, предложенная в 1964 г. Согласно данной концепции, процесс коагуляции подразделяется на первичный (сосудисто-тромбоцитарный) и вторичный (коагуляционный) гемостаз [27]. Последний, в свою очередь, включает «внешний» и «внутренний» пути активации

тромбина, а также общий путь. Фибринолиз, или лизис кровяного сгустка, рассматривается в качестве заключительного этапа. Несмотря на свою ценность для интерпретации лабораторных тестов *in vitro*, данная модель не в полной мере отражает физиологические механизмы остановки кровотечения *in vivo*. В частности, она не объясняет, почему дефицит факторов контактной фазы (фактор XII, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин), вызывающий удлинение АЧТВ, не сопровождается клинически значимой кровоточивостью [23; 59].

У пациентов с наследственным дефицитом факторов свертывания VIII или IX (гемофилия А и В) наблюдается значительная предрасположенность к геморрагическим эпизодам, несмотря на сохранение внешнего пути. Аналогично, у пациентов с дефицитом фактора VII наблюдается высокая склонность к кровотечениям, несмотря на отсутствие повреждений внутреннего пути. Это свидетельствует о том, что внутренний и внешний пути активации не могут функционировать как автономные системы [7; 24]. Таким образом, каскадная модель не учитывает сложное взаимодействие между разными путями активации свертывания, а также тот факт, что полноценный гемостаз требует координированной работы всех компонентов системы. Современные исследования показывают, что гемостаз является сложным и тонко настроенным процессом, который требует интеграции как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных механизмов [116].

В результате многочисленных исследований было получено подтверждение того, что пути гемостаза в организме человека взаимосвязаны между собой и с тромбоцитами. Основываясь на этих данных, в 2001 г. Н. Хоффман предложил «клеточную» модель свёртывания крови, которая более точно описывает процессы гемокоагуляции «*in vivo*» [27].

Современная модель свёртывания крови описывает три последовательные фазы:

I фаза – инициация. На этом этапе происходит активация фактора VII на поверхности клеток, экспрессирующих тканевой фактор (ТФ), который в физиологических условиях представлен на фибробластах и гладкомышечных

клетках, а при воспалении может экспрессироваться эндотелием и моноцитами [44; 63]. Повреждение сосудистой стенки приводит к контакту этих клеток с плазмой крови и адгезии тромбоцитов. Образующийся комплекс ТФ/VIIa локально активирует факторы X и IX. Фактор IXa перемещается на поверхность тромбоцитов, тогда как Xa остаётся на мембране клеток-носителей ТФ. Последующая активация фактора V фактором Xa приводит к формированию протромбиназного комплекса (Xa/Va), который катализирует образование небольшого количества тромбина. Этот начальный, или «зарождающийся», тромбин играет ключевую роль в амплификации и дальнейшем распространении каскада свёртывания, обеспечивая переход к последующим фазам гемостаза [111].

II фаза – амплификация. В данной фазе реакции амплификации происходят на поверхности активированных тромбоцитов, что обеспечивает необходимое пространственное разделение процессов коагуляции. Такое разграничение между фазой инициации (на ТФ-несущих клетках) и фазой усиления (на тромбоцитах) является важнейшим механизмом контроля активации свёртывания. Небольшое количество тромбина, сгенерированного на этапе инициации, выступает в роли мощного катализатора, активируя тромбоциты, а также факторы V, VIII и XI. В частности, тромбин способствует высвобождению фактора VIII из его комплекса с тканевым фактором, что приводит к образованию активной формы VIIIa. Кроме того, активированный фактор XIa приобретает способность связываться с поверхностью тромбоцитов. Таким образом, тромбин, образованный в фазе инициации, запускает каскад усиления коагуляции [6; 111].

III фаза – пропация. Фаза распространения характеризуется формированием на поверхности активированных тромбоцитов ключевых ферментных комплексов: теназного (VIIIa/IXa) и протромбиназного (Va/Xa). В ходе предшествующей фазы амплификации активированный фактор VIII связывается с мембраной тромбоцитов. Фактор IXa, который к этому моменту уже присутствует на их поверхности со стадии инициации, дополнительно активируется под действием фактора XIa, образованного в фазе амплификации [6; 27]. Сформированный теназный комплекс катализирует активацию фактора X.

Последний, связываясь со своим кофактором, фактором Va, образует протромбиназный комплекс. Это приводит к лавинообразному увеличению концентрации тромбина в плазме, известному как «тромбиновый взрыв». Образовавшийся тромбин осуществляет преобразование фибриногена в фибрин и одновременно активирует фактор XIII, который, в свою очередь, обеспечивает стабилизацию фибринового сгустка путём формирования ковалентных поперечных связей, что приводит к образованию прочного и стабильного гемостатического агрегата. Таким образом, фазы амплификации и распространения являются критически важными для обеспечения эффективного и надёжного гемостаза.

Ограничение процесса тромбообразования в зоне повреждения сосудистой стенки осуществляется за счёт функционирования системы естественных антикоагулянтов, ключевыми компонентами которой являются антитромбин (АТ), протеин С (РС) и его кофактор протеин S (PS). Нарушение хрупкого баланса между про- и антикоагулянтными звеньями гемостаза лежит в основе патологического тромбообразования и развития тромботических осложнений [57].

Предположения о наследственной предрасположенности к развитию тромбозов были сформулированы более полувека назад на основании клинко-генеалогического анализа семей с высокой частотой встречаемости венозных тромбозов у кровных родственников молодого возраста [55]. В 1995 г. ВОЗ и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) ввели в клиническую практику термин «наследственная тромбофилия» для обозначения состояний, характеризующихся повышенной склонностью к тромбообразованию, ранним дебютом заболевания и отягощённым семейным анамнезом [111]. К основным генетическим причинам данного состояния относят дефицит естественных антикоагулянтов (АТ, РС, PS), Лейденскую мутацию фактора V (G1691A) и мутацию гена протромбина (G20210A) [27].

Следует отметить, что выдающийся отечественный учёный З. С. Баркаган предложил более широкое определение, включив в понятие тромбофилии как наследственные, так и приобретённые нарушения гемостаза, предрасполагающие к

тромбообразованию [6]. Рекомендации ISTH по обследованию на тромбофилию предполагают проведение скрининга у пациентов, для которых результаты анализа могут улучшить или изменить терапевтическую стратегию, особенно при подтвержденном диагнозе тромбоза в возрасте до 50 лет и после исключения приобретенных факторов риска [28; 38].

В современной клинической практике принято дифференцировать наследственные и приобретённые формы тромбофилии. В научной литературе представлены различные классификации и подходы к систематизации причин, лежащих в основе развития данных состояний. Результаты одного из таких исследований, иллюстрирующие эти различия, приведены в Таблице 1 [130].

Таблица 1 – Причины тромбофилии

Наследственные тромбофилии	Приобретенные тромбофилии
Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S Мутация G1691A в гене фактора V Мутация G20210A в гене фактора II Высокая активность фактора VIII Дисфибриногенемия Не 0(I) группа крови Гипергомоцистеинемия	Возраст старше 65 лет Индекс массы тела более 30 кг/м ² Иммобилизация Травма Хирургическое вмешательство Беременность, роды и послеродовый период Комбинированные оральные контрацептивы Применение некоторых лекарственных препаратов Гормонозаместительная терапия Химиотерапия Наличие волчаночного антикоагулянта Антифосфолипидные антитела Тяжелый инфекционный процесс Воспалительный процесс Онкологическое заболевание Варикозное расширение вен Посттромботический синдром Миелопролиферативные заболевания Эссенциальная тромбоцитемия Полицитемия Нефротический синдром Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Депрессия Курение

Обследование на тромбофилию оправдано в следующих клинических ситуациях:

- При повторных эпизодах тромбоза, особенно если они наблюдаются в разных венозных бассейнах.
- При подтвержденном артериальном тромбозе в возрасте до 45 лет.
- При спонтанных тромбозах у пациентов с низким риском кровотечений, особенно при необходимости отмены антикоагулянтной терапии.
- При рецидивах тромбозов у пациентов с незначительными факторами риска, несмотря на адекватную тромбопрофилактику.
- При нетипичной локализации венозных тромбозов, например, в головном мозге, верхних конечностях и висцеральных органах, при отсутствии очевидных факторов риска.
- При наличии положительного семейного анамнеза, когда два и более близких родственника имели венозные тромбоэмболические осложнения в возрасте до 40 лет.
- При некрозах кожи, развивающихся после начала или отмены варфарина.
- При синдроме потери плода.
- При венозной тромбоэмболии на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии.

Скрининг на тромбофилию рекомендуется проводить через 3 месяца после эпизода тромбоза или завершения антикоагулянтной терапии, при этом важно, чтобы у пациента не было острых заболеваний или обострений хронических [77; 130]. Также следует исключить прием гормональных препаратов и стимуляторов эритропоэза. В период беременности такое обследование не рекомендуется и должно проводиться не ранее, чем через 6-8 недель после родов [20; 52].

Большинство экспертов согласны с тем, что исследования маркеров тромбофилии следует проводить после окончания действия антикоагулянтов, за исключением некоторых клинических ситуаций [52]:

- Необходимости определения волчаночного антикоагулянта при необъяснимом удлинении (АЧТВ) у асимптомных пациентов.

- Определении активности РС и уровня свободного PS, а также резистентности к активированному РС при кожных некрозах на фоне терапии варфарином.
- Определении активности АТ при необычной локализации тромбозов у молодых пациентов, а также при резистентности к терапии гепарином и у пациентов с венозными тромбозами, если имеется подозрение на врожденный дефицит антитромбина.
- Исследования на антифосфолипидные антитела при тяжелом течении антифосфолипидного синдрома.
- У детей с тяжелой формой дефицита РС или PS.

В экстренных случаях, когда невозможно провести обследование пациента на наследственную тромбофилию, может быть выполнен анализ у родственников первой линии, которые не получают антикоагулянтную терапию [24]. Положительный результат такого анализа, полученного вне установленных сроков, требует дополнительного подтверждения после завершения острого периода тромбоза и окончания антикоагулянтной терапии. Важно отметить, что наличие маркеров тромбофилии не предполагает фатальную неизбежность развития тромбоза, но может потребовать обследования ближайших родственников [155]. Если у пациента с тромбозом обнаруживаются значимые факторы риска, такие как дефицит АТ, РС и PS, это требует проведения скрининга на тромбофилию у асимптомных родственников младше 60 лет [27]. В случае выявления менее значимых факторов риска тромбофилии, таких как гетерозиготное носительство мутации фактора II G20210A или Лейденской мутации гена фактора V (1691G>A), обследование асимптомных родственников не показано [19; 56; 151]. Наследственная тромбофилия имеет важное значение в первую очередь для развития венозных тромбозов, однако не отрицается ее роль и в увеличении риска артериальных событий. Артериальные тромбозы представляют собой серьезную медицинскую проблему и являются причиной около 95% инфарктов миокарда, 85% ишемических инсультов, а также могут приводить к КИМК и инфарктам других органов [24; 65]. Эти состояния требуют немедленного медицинского

вмешательства для предотвращения тяжелых осложнений и восстановления кровообращения.

Первые практические рекомендации, систематизирующие понятие «тромбофилия», были опубликованы в 2008 г. Американской коллегией торакальных врачей (ACCP) [77; 147]. Согласно этому документу, к тромбофилиям относят состояния, характеризующиеся наличием одного или нескольких лабораторных или генетических маркёров. В перечень данных маркёров включены: дефицит естественных антикоагулянтов (AT, PC, PS), резистентность фактора V к активированному протеину C, мутация G1691A в гене фактора V (Лейденская мутация), мутация G20210A в гене протромбина, гипергомоцистеинемия, гомозиготный вариант MTHFR 677TT, наличие антифосфолипидных антител, а также повышение активности фактора VIII) [17; 52; 77].

Таким образом, тромбофилия – состояние организма, которое характеризуется склонностью к повышению свертывающего потенциала крови и высоким риском тромбозмболических осложнений [6; 29]. Тромбофилия не является болезнью и практически не проявляется клинически до первого тромботического эпизода, что значительно усложняет её раннюю диагностику [30; 53]. Учитывая вышеперечисленное, понимание механизмов тромбообразования и факторов, способствующих гиперкоагуляции, является ключевым для разработки методов профилактики и лечения тромбоблителирующих заболеваний.

В хирургической практике факторы тромбогенного риска играют ключевую роль в определении прогноза заболевания как в раннем послеоперационном периоде, так и тяжести течения в отдаленные сроки [1; 73]. Высокий риск развития тромбозмболических осложнений требует тщательной оценки факторов риска в процессе подготовки к хирургическим вмешательствам и после них.

Современные методы лабораторной диагностики позволяют более детально изучать механизмы свертывания крови, что может способствовать предотвращению большинства тромботических осложнений [107]. Хотя количество исследований системы гемостаза в последние годы снизилось, их

информативность значительно возросла [52]. В клинической практике для оценки состояния системы гемостаза используется коагулограмма и интегральные тесты.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является одним из интегральных лабораторных показателей, отражающих функциональную активность факторов внутреннего и общего путей коагуляционного каскада, за исключением фактора VII. Данный тест позволяет оценить эффективность этапов свёртывания, не зависящих от экзогенного (тканевого) тромбопластина. Референтные значения АЧТВ находятся в диапазоне 20–45 секунд, однако следует учитывать, что результаты являются метод-зависимыми и могут варьировать в зависимости от используемых реагентов и оборудования. В клинической практике АЧТВ широко применяется для скрининга состояния плазменного гемостаза при различных патологических состояниях, в рамках предоперационного обследования, а также для мониторинга эффективности терапии нефракционированным гепарином [7].

Протромбиновое время (ПВ) служит ключевым лабораторным тестом для оценки работы внешнего пути свертывания крови. Данный показатель широко применяется в клинической практике в качестве скринингового теста для выявления нарушений системы гемостаза, а также для мониторинга терапии непрямых антикоагулянтами, в частности варфарином. Для стандартизации контроля за лечением антагонистами витамина К используется международное нормализованное отношение (МНО). Этот показатель представляет собой математически скорректированный результат протромбинового теста, рекомендованный комитетом экспертов ВОЗ в качестве основного метода для оценки эффективности терапии непрямых антикоагулянтами [23].

Фибриноген (ФГ) является одним из ключевых показателей оценки системы гемостаза, поскольку его концентрация предоставляет важную информацию о состоянии свертывающей системы крови. Качественное определение ФГ по методу Клауса позволяет не только оценить плазменный гемостаз, но и дать информацию о степени воспаления, состоянии печени и наличии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Устойчивое повышение уровня ФГ часто

наблюдается при атеросклерозе и может быть не подвержено коррекции с помощью стандартной терапии [10; 107].

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, что обуславливает активный интерес к изучению их функционального состояния. Эти клетки являются не только неотъемлемым компонентом системы гемостаза и участниками процесса свёртывания крови, но и вносят существенный вклад в развитие атеросклеротического процесса. Нормальная концентрация тромбоцитов в периферической крови составляет $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$. Помимо участия в формировании первичной тромбоцитарной пробки, они активно способствуют генерации тромбина. Исследования показывают, что ряд препаратов, применяемых для коррекции метаболических нарушений и лечения артериальной гипертензии (АГ), могут оказывать дополнительное антитромботическое действие. Этот эффект реализуется за счёт снижения активации тромбоцитов и стимуляции процессов фибринолиза [65; 107].

Многочисленные исследования подтверждают, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым и значимым фактором риска развития как артериальных, так и венозных тромбозов [18; 74; 116]. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, являющуюся промежуточным продуктом метаболизма метионина. Его катаболизм осуществляется двумя основными путями: реметилированием до метионина (кофакторы – витамины В12 и фолиевая кислота) и транссульфурированием до цистеина (процесс катализируется ферментом цистатионин-β-синтаза и зависит от витамина В6). Ключевая роль в регуляции уровня гомоцистеина принадлежит ферменту 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазе (MTHFR), который обеспечивает превращение фолиевой кислоты в её активную форму. Снижение активности данного фермента приводит к нарушению метаболизма гомоцистеина, его накоплению в организме и, как следствие, к повышению риска тромботических осложнений [30; 56].

Дисфибриногенемия – это состояние, связанное с структурными дефектами молекул фибриногена, что ведёт к изменению его функций и может способствовать риску развития тромбозов [84]. Известно, что более половины случаев без

клинических проявлений, в четверти процентов случаев дисфибриногенемия сопровождается кровотечениями и лишь примерно в 21% ситуаций проявляется тромботическими осложнениями [50].

АТ представляет собой витамин К-независимый гликопротеин с молекулярной массой 65 кДа, относящийся к семейству серпиновых ингибиторов. Он играет ключевую роль в регуляции коагуляционного каскада и воспалительных процессов, протекающих в сосудистом эндотелии. Являясь основным ингибитором сериновых протеаз, АТ эффективно инактивирует тромбин, а также факторы Ха и IXa. Снижение концентрации АТ в плазме крови ассоциировано с повышением риска тромбообразования как в венозной, так и в артериальной системе. Дефицит АТ может иметь как наследственную, так и приобретённую природу; врождённый дефицит представляет собой наиболее тяжёлую форму наследственной тромбофилии и увеличивает риск венозного тромбоза примерно в 20 раз [133].

Антитромботический потенциал эндотелия обеспечивается, в том числе, за счёт связывания АТ с гликозаминогликанами (гепарансульфатом) на люминальной поверхности клеток. Кроме того, АТ является важнейшим компонентом системы естественных антикоагулянтов, обеспечивающим клиническую эффективность гепарина. Следует отметить, что риск развития тромбоза значительно возрастает при наличии мутаций в гене протромбина, которые приводят к формированию его резистентности к инаktivации антитромбином [92]. Одним из часто встречающихся факторов риска тромбообразования является повышение в плазме активности фVIII, являющегося гликопротеином, который, наряду с фосфолипидами и Ca^{2+} , является кофактором фIXa в реакции активации фX. ФVIII в плазме человека находится в виде нековалентного комплекса с фV. Под действием тромбина фVIII высвобождается из комплекса с фV, после чего участвует в образовании теназного комплекса, в котором на фосфолипидной поверхности в присутствии фIXa происходит активация фX в фXa [7]. Увеличение уровня фVIII в плазме повышает вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в два раза, что было доказано в проспективном исследовании ARIC [134]. Повышенная активность фVIII обнаруживается при

данной патологии независимо от уровней других белков острой фазы воспаления [70]. ФVIII (антигемофильный глобулин А) представляет собой гликопротеиновую молекулу, состоящую из 6 субъединиц и двух цепей, и играет ключевую роль в процессе гемостаза. Лабораторные исследования показали, что фVIII синтезируется не только в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, но и во внепеченочных эндотелиальных тканях, включая сосудистый эндотелий почек, селезенки и легочной системы. Выработка фVIII эндотелием зависит от гемодинамических параметров: с увеличением скорости кровотока синтез данного фактора снижается, а при замедлении кровотока – увеличивается [75; 82]. В общей циркуляции крови около 95% молекул фVIII находится в комплексе с фактором V (фV), что обеспечивает его защиту от протеолитической инактивации. Врожденный дефицит фVIII является основной причиной гемофилии А, которая проявляется выраженными геморрагическими синдромами, создавая риск возникновения фатальных кровотечений.

В рамках многоцентрового рандомизированного клинического исследования Progetto Lombardo Athero-Trombosi было включено 953 пациента с выявленными повышенными уровнями фVIII, антигена фактора Виллебранда (АГ фВ), ФГ и лейкоцитов [54]. Целью исследования являлась оценка влияния данных показателей на развитие и прогрессирование ишемических процессов в различных сосудистых бассейнах. В группе пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), отмечалась статистически значимая тенденция к повышенному уровню VIII фактора и фибриногена. У пациентов со стабильной стенокардией был отмечен повышенный уровень лейкоцитов и антигена фВ, что может свидетельствовать о воспалительных процессах, способствующих ишемическим событиям [37; 81]. В группе больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА), также выявили высокую концентрацию фVIII и наличие лейкоцитоза, что может указывать на повышенный риск повторных инсультов [37].

При анализе пациентов с заболеваниями периферических артерий была обнаружена повышенная концентрация фVIII, но уровни ФГ, АТ, РС, фVII не отличались после проведения однофакторного анализа [81; 83; 85]. В рамках

мультифакторного анализа была установлена только отрицательная корреляция между активностью фVIII и уровнем ФГ. Кроме того, в исследовании была выявлена связь между активностью фVIII и плече-лодыжечным градиентом систолического давления, что может свидетельствовать о его влиянии на перфузию нижних конечностей и общей сосудистой функции.

Исследование Ковар Ф. М. и других продемонстрировало, что у женщин увеличение уровня фVIII связано с повышением риска неблагоприятных исходов ССЗ по сравнению с мужчинами [77]. Полученные результаты подчеркивают важность факторов свертывания, таких как фVIII, в контексте сосудистых заболеваний и их различий по половому признаку, а также необходимость учета этих показателей в клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска. Эти данные также подчеркивают важность фVIII в гемостазе и дают представление о его роли в различных условиях, а также его значении в контексте тромбообразования и геморрагий [25; 48].

Исследования последних лет убедительно демонстрируют наличие взаимосвязи между принадлежностью к определённой группе крови по системе АВ0 и состоянием системы гемостаза [15; 53]. Особый интерес представляет тот факт, что у лиц, не являющихся носителями группы 0(I), наблюдается повышение концентрации факторов VIII (фVIII) и фон Виллебранда (фВ) в плазме крови в среднем на 25% по сравнению с носителями группы 0(I). Данный феномен имеет молекулярное объяснение: наличие антигенных структур А и В на циркулирующем фВ, характерное для не-0(I) групп, способствует увеличению его периода полураспада в плазме с 10 до 25 часов. В связи с этим актуальным направлением исследований стало изучение ассоциации не-0(I) группы крови с риском развития венозного тромбоэмболизма (ВТ). Метаанализы и систематические обзоры показали, что у данной категории лиц риск как первичных, так и рецидивирующих ВТ примерно в два раза выше [49; 116]. Эпидемиологические данные подтверждают эту закономерность: если в общей европеоидной популяции доля людей с не-0(I) группой крови составляет 55–57%, то среди пациентов, перенесших тромбоз, этот показатель достигает 75%. Хотя влияние повышенного уровня фVIII

на индивидуальный риск тромбообразования уступает по силе другим факторам, его высокая распространённость в популяции делает данный маркер значимым объектом для дальнейших исследований в области гемостаза [15]. Таким образом, эта информация подчеркивает необходимость учета групп крови как одного из факторов, влияющих на риск тромбообразования, а также необходимости проведения более глубоких исследований для изучения этих взаимосвязей.

D-димер представляет собой специфический продукт деградации фибрина, образующийся в результате последовательного каскада реакций с участием тромбина, активированного фактора XIII (XIIIa) и плазмина [98]. На начальном этапе тромбин катализирует превращение фибриногена в мономеры фибрина, которые полимеризуются, формируя неустойчивый сгусток. Этот процесс активирует фактор XIII, который в своей активной форме (XIIIa) катализирует образование ковалентных поперечных связей между D-доменами фибриновых мономеров, тем самым стабилизируя структуру тромба. На заключительном этапе плазмин осуществляет фибринолиз, расщепляя сшитый фибрин с высвобождением D-димера и других продуктов деградации [111].

В лабораторной диагностике для количественного определения D-димера используются иммунохимические методы, основанные на его взаимодействии со специфическими моноклональными антителами. Данные антитела распознают уникальные эпитопы, образующиеся на D-доменах фибрина в процессе их конформационных изменений при формировании D-димера. Следует отметить, что разнообразие используемых антител, обладающих различной специфичностью, обуславливает существование множества аналитических систем. Это, в свою очередь, приводит к различиям в калибровочных стандартах, форматах анализа и к вариабельности в чувствительности и точности получаемых результатов. Несмотря на то, что повышение уровня D-димера является характерным признаком тромботических процессов, его увеличение может обуславливаться рядом физиологических и патологических состояний, таких как беременность, возрастные изменения, обезвоживание, хронические заболевания или

онкологическая патология [81]. Поэтому интерпретация результатов анализа должна проводиться с учетом клинического контекста.

Таким образом, правильная интерпретация показателей системы гемостаза и их использование в клинической практике являются важными для оценки риска тромбообразования и выбора оптимальной стратегии профилактики тромбоэмболических осложнений в хирургии. Контроль и коррекция показателей гемостаза играют важную роль в профилактике и лечении тромботических состояний и сердечно-сосудистых заболеваний.

На сегодняшний день установлено, что нарушение обмена липидов играет ключевую роль в развитии атеросклероза [29; 30]. Липопротеиды плазмы крови представляют собой гетерогенный класс макромолекул, подразделяемых на несколько фракций: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Среди всех указанных классов наибольшей атерогенностью обладают липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), поскольку именно они являются основной транспортной формой холестерина, составляя около двух третей его общего пула в плазме крови [66]. В основе патогенеза атерогенной дислипидемии ключевую роль играют нарушения катаболизма липопротеиновых частиц, обогащённых триглицеридами.

Дислипидемия часто сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, что приводит к истощению антиоксидантной системы организма. В результате в кровотоке накапливаются модифицированные, в частности окисленные, формы ЛПНП. Эти окисленные ЛПНП выступают в роли лигандов для рецептора CD36, экспрессируемого на поверхности тромбоцитов. Взаимодействие окисленных ЛПНП с данным рецептором инициирует активацию тромбоцитов и усиливает их агрегацию, тем самым внося существенный вклад в процесс тромбообразования [104; 107]. Таким образом, в условиях дислипидемии в крови накапливаются тромбогенные агенты, которые встраиваются в физиологическую систему гемостаза, изменяя баланс в сторону гиперкоагуляции [112]. Это может привести к развитию различных тромбоэмболических

осложнений. Кроме того, помимо липидов, в каскаде системы гемостаза участвуют различные белковые и небелковые факторы, некоторые из которых могут быть затронуты генетическими изменениями, предрасполагающими к тромбообразованию [113; 114]. Понимание механизма действия этих факторов и их взаимодействий в системе гемостаза важно для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения тромбоблителирующих событий и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

1.3 Тест генерации тромбина, как перспективный метод диагностики гиперкоагуляционных состояний

Несмотря на то, что данные литературы убедительно демонстрируют значительное увеличение риска тромботических осложнений у носителей мутаций в генах фактора V (G1691A) и протромбина (G20210A), необходимо подчеркнуть, что тромботические эпизоды развиваются далеко не у всех пациентов с данными генетическими вариантами. Это свидетельствует о мультифакторной природе тромбоза. В связи с этим вопросы как первичной профилактики атеротромбоза, так и диагностики состояний, ассоциированных с гиперкоагуляцией, сопряжены со значительными методологическими и клиническими трудностями.

Ограниченная информативность рутинных коагулологических тестов и низкая прогностическая ценность оценки отдельных факторов свертывания диктуют необходимость поиска новых диагностических подходов. В современной лабораторной практике для решения этой задачи применяются интегральные тесты, оценивающие совокупный гемостатический потенциал.

Тест генерации тромбина (ТГТ) является наиболее перспективным интегральным методом оценки гемостаза, превосходящим по информативности стандартную коагулограмму [95]. Этот лабораторный тест позволяет *in vitro* определить кинетику образования и инактивации тромбина. Скорость и объём его генерации отражают общий коагуляционный потенциал плазмы, что даёт

возможность количественно оценить совокупное влияние всех факторов свёртывания и получить целостное представление о состоянии системы гемостаза.

Исторически первая методика теста генерации тромбина (ТГТ) была разработана и предложена Макфарлэйном и Биггсом в 1953 г. Изначально данный метод был предназначен для оценки состояния гемостаза у пациентов, страдающих гемофилией [129]. Процедура включала взятие венозной крови, ее помещение в пробирку, предварительно нагретую до 37°C, с последующим добавлением активатора свертывания – тканевого фактора. Затем брались аликвоты образца для оценки генерации тромбина с помощью высокоочищенного фибриногена. Оценка проводилась по визуальному появлению сгустка и по калибровочной кривой. Однако из-за сложности выполнения, отсутствия стандартизации и субъективности оценки результатов данный метод долгое время не получил широкого распространения в клинической практике. Тем не менее, современные технологии и стандартная реконструкция процедур могут существенно расширить возможности применения ТГТ для дифференциальной диагностики и мониторинга состояния гемостаза у пациентов с повышенным риском тромбообразования [48; 111].

Существенный вклад в модернизацию метода был внесён группой исследователей под руководством Х. К. Хемкера [86]. Благодаря внедрению автоматизированных технологий удалось значительно повысить эффективность анализа. Это позволило проводить определение генерации тромбина одновременно в нескольких образцах, что, в свою очередь, способствовало стандартизации процедуры, сокращению времени исследования и расширению его применения в клинической практике. Данное исследование может быть перспективным и у пациентов с ТОЗАНК как для выявления состояния гиперкоагуляции и повышенного риска тромбоза, так и для оценки эффективности антитромботической терапии.

1.4 Немедикаментозная терапия тромболитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

Консервативное лечение пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей должно быть направлено на снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений – модификацию или полное устранение факторов риска развития атеросклеротического поражения (табакокурение, сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия), поддержание ежедневной физической активности и купирование симптомов, связанных непосредственно с поражением сосудов нижних конечностей. Терапия заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, включая ЗАНК, основывается на двух ключевых компонентах – немедикаментозной и медикаментозной терапии [1; 54; 77]. Оба вида терапии играют критически важную роль в предупреждении сердечно-сосудистых событий, и вклад немедикаментозной терапии в этот процесс не менее значим, чем медикаментозной. Одним из ярких примеров эффективности немедикаментозной терапии является финское исследование «Северокарельский проект», проведенное в период с 1971 по 1995 гг. [1; 9]. В исследовании акцентировалось внимание на пропаганде здорового образа жизни, с особым упором на отказ от курения и модификацию питания и физической активности. Результаты этого проекта показали значительное снижение смертности от ИБС на 75% в Финляндии и Северной Карелии, что подчеркивает важность немедикаментозных вмешательств [1].

Ключевыми аспектами немедикаментозной терапии являются:

- Соблюдение диеты – адекватное питание с контролем потребления насыщенных жиров, холестерина и сахаров, а также увеличение потребления клетчатки, овощей и фруктов [67; 151].
- Увеличение физической активности – регулярные физические нагрузки помогают улучшить общую физическую форму, снизить уровень холестерина и артериальное давление.
- Отказ от курения – прекращение курения имеет значительное влияние на снижение кардиоваскулярного риска [1; 52].

- Контроль артериальной гипертензии – регулярный мониторинг и управление артериальным давлением в рамках общей стратегии снижения сердечно-сосудистых рисков.
- Адекватная терапия сопутствующих заболеваний – контроль диабета, ожирения, гипотиреоза и других заболеваний, способствующих вторичной дислипидемии, также является важным аспектом лечения [140].
- Лечебная физическая культура (ЛФК), включающая дозированную ходьбу и тренировочные нагрузки, является наиболее эффективным методом консервативного лечения перемежающейся хромоты у пациентов с ТОЗАНК [1; 81]. Систематическое выполнение физических упражнений способствует достоверному улучшению функционального статуса, увеличению дистанции безболевой ходьбы и скорости передвижения. Клинически значимый кумулятивный эффект от проводимой терапии, как правило, манифестирует в период от 4 до 8 недель от начала занятий, с последующим нарастанием положительной динамики при продолжении тренировок на протяжении 12 и более недель [1; 14].

1.5 Медикаментозная терапия у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Медикаментозная терапия атеросклероза артерий играет ключевую роль в управлении заболеванием и предотвращении его осложнений [111]. Целью медикаментозной терапии является снижение уровней липидов в крови, контроль артериального давления (АД), улучшение микроциркуляции и уменьшение воспалительных процессов [109; 112].

Гиполипидемическая терапия представляет собой фундаментальный компонент комплексного лечения пациентов с атеросклерозом, основной целью которого является достижение целевых показателей липидного спектра [1; 151]. Ключевой мишенью фармакологического воздействия выступает уровень ЛПНП, при этом целевые значения данного показателя определяются в зависимости от

индивидуальной категории сердечно-сосудистого риска пациента [37]. В качестве препаратов первой линии в гиполипидемической терапии выступают статины. Их механизм действия основан на конкурентном ингибировании фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который катализирует лимитирующую стадию в пути биосинтеза холестерина – превращение ацетил-КоА в мевалоновую кислоту. Блокада эндогенного синтеза холестерина на начальном этапе метаболического пути предотвращает избыточное накопление промежуточных метаболитов, что, в свою очередь, объясняет сравнительно низкий профиль токсичности данной группы препаратов [112; 154]. Эффективность статинов не ограничивается только их способностью снижать уровень холестерина; исследования выявили их плеiotропные свойства, которые в том числе включают улучшение функции эндотелия, повышение антиоксидантной активности, а также снижение маркеров воспаления [135]. Эти дополнительные эффекты могут оказывать значительное влияние на сердечно-сосудистую систему и способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом.

Антигипертензивная терапия также имеет важное значение в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий. АД у таких пациентов рекомендуется для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. Данные проспективного обсервационного анализа исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) показывают, что частота ампутаций и смертность, связанные с ЗАНК, находятся в сильной обратной зависимости от уровня систолического АД, достигнутого в ходе лечения у больных с СД и ЗАНК [83]. Существуют опасения, что антигипертензивная терапия может ухудшить перфузию конечностей, но многочисленные исследования опровергли эту гипотезу. Например, применение высокоселективных бета-адреноблокаторов не приводит к ухудшению симптомов динамических нарушений кровообращения и не оказывает отрицательного воздействия на функциональный статус пациентов с ТОЗАНК. Это подчеркивает важность безопасного и эффективного контроля АД как элемента комплексного лечения пациентов с атеросклерозом и связанными сосудистыми осложнениями [12].

Препараты, улучшающие микроциркуляцию – пентоксифиллин и цилостазол – могут назначаться для улучшения периферической циркуляции у пациентов с перемежающейся хромотой, связанной с атеросклерозом [42].

Медикаментозная терапия атеросклероза основывается на индивидуальном подходе к каждому пациенту с учетом его анамнеза, сопутствующих заболеваний и общего состояния здоровья. Комбинация различных классов препаратов позволяет наиболее эффективно контролировать прогрессирование заболевания, снижать риск осложнений и улучшать качество жизни пациентов. Регулярное наблюдение и корректировка терапии необходимы для достижения оптимальных результатов лечения.

1.6 Антитромботическая терапия у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей

Как правило, центральным элементом антитромботической терапии у пациентов с ЗПА является применение антиагрегантов. Эти препараты предотвращают ССЗ у пациентов с ТОЗАНК, поэтому в настоящее время рекомендуется длительная антитромбоцитарная терапия у пациентов с симптоматическими ТОЗАНК [1; 77]. В отсутствие сопутствующего атеросклеротического заболевания или других показаний к приему прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), многие руководства настоятельно рекомендуют использовать монотерапию антиагрегантами [1]. Однако остается неясным, какой специфический антитромбоцитарный препарат следует использовать, так как клопидогрел также является эффективной альтернативой ацетилсалициловой кислоте (АСК) для профилактики сердечно-сосудистых событий при симптоматических ЗАНК. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) предлагают использовать его вместо АСК у этих пациентов (класс рекомендации IIb, уровень доказательности B) [83]. Напротив, у пациентов с ЗАНК с подтвержденной ИБС или реваскуляризацией может быть эффективна более интенсивная антитромботическая терапия. Таким образом, двойная

антитромбоцитарная терапия (ДАТ) с АСК и ингибитором P2Y₁₂ может быть рассмотрена в течение короткого периода времени у пациентов с ЗАНК с недавним острым коронарным синдромом (ОКС) и/или чрескожным коронарным вмешательством (<1 года) или после реваскуляризации конечностей [43; 89]. Несмотря на эти рекомендации, значительная часть пациентов с впервые диагностированными ЗАНК не получает лечения в соответствии с рекомендациями, и по крайней мере 33% этих пациентов не получают никакой антитромботической терапии [49; 53]. Количество осложнений ЗАНК со временем увеличилось, значительная часть пациентов по-прежнему страдает от нежелательных явлений в отдаленном периоде, особенно связанных с нижними конечностями, таких как большие ампутации [52; 103].

Роль оральных антикоагулянтов по-прежнему остается спорной несмотря на то, что в более ранних исследованиях изучалась их эффективность и безопасность при ТОЗАНК. Исследование WAVE показало, что у пациентов с ТОЗАНК комбинация антагониста витамина К (АВК) (варфарин или аценокумарол с целевым МНО 2,0–3,0) и антиагреганта не имеет преимуществ перед монотерапией антитромбоцитарным препаратом в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, но сопряжена с более высоким риском тяжёлых кровотечений [117]. Вследствие этого действующие рекомендации предписывают назначение пероральных антикоагулянтов только при наличии чётких показаний. Тем не менее, появление в кардиологической практике прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), обладающих более эффективным профилем безопасности, и может стать основанием для изменения текущей парадигмы лечения ТОЗАНК. Антиагрегантные препараты являются основой фармакологической профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ТОЗАНК [1]. Несмотря на существование различных терапевтических стратегий, конкретные показания к их назначению и выбору режима терапии остаются предметом дискуссий. В научной литературе представлены результаты исследований, в которых проводилось прямое сравнение эффективности монотерапии клопидогрелем и аспирином. Кроме того, были проведены работы, посвящённые оценке двойной

антитромбоцитарной терапии (комбинация клопидогрела и аспирина) в сравнении с монотерапией аспирином [118; 135].

Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) стало важным шагом в понимании роли антикоагулянтной терапии в лечении пациентов ИБС и заболеваниями периферических артерий [118; 119]. Оно включало 27 402 пациентов с стенозом коронарных артерий или ЗАНК и сравнивало эффективность различных режимов лечения: монотерапии ривароксабаном (5 мг дважды в день), двойной терапии (аспирин 100 мг один раз в день + ривароксабан 2,5 мг дважды в день) и монотерапии аспирином. Результаты исследования показали, что двойная терапия с использованием ривароксабана 2,5 мг дважды в день в сочетании с 100 мг аспирина значительно снижала риск инсульта, смерти от ССЗ и ИМ по сравнению с только аспирином [119]. Согласно полученным данным, комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность в снижении риска основных сердечно-сосудистых событий. В частности, было зафиксировано сокращение риска инсульта на 42%, сердечно-сосудистой смертности на 22% и инфаркта миокарда на 14% [1; 52].

На сегодняшний день ривароксабан является единственным пероральным антикоагулянтом, прошедшим клинические испытания и получившим рекомендации для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или заболеванием периферических артерий [1]. Особую значимость эти данные приобретают для пациентов с ЗПА, у которых комбинированная терапия показала значительные преимущества. В этой подгруппе наблюдалось снижение риска больших ампутаций на 70% и риска развития острой ишемии конечности на 44% [1; 77]. Однако стоит отметить, что применение комбинированной терапии было связано с увеличением случаев больших кровотечений (отношение шансов (ОР) 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40-2,05; $p < 0,001$). Тем не менее, абсолютная частота больших кровотечений оставалась относительно низкой (3%), и частота

фатальных и внутричерепных кровоизлияний была сопоставимой между группами [81].

Таким образом, результаты исследования COMPASS свидетельствуют о высокой клинической значимости комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой в качестве эффективного средства профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и заболеванием периферических артерий. При этом полученные результаты акцентируют внимание на необходимости проведения тщательного мониторинга профиля безопасности и оценки потенциальных геморрагических рисков на фоне данного режима лечения [3; 47].

Появление ПОАК значительно расширило терапевтический спектр антикоагулянтной терапии и предоставило клиницистам возможность более эффективно индивидуализировать лечение в зависимости от характеристик пациентов и клинической ситуации. ПОАК, включая ингибиторы активированного фактора Ха, такие как ривароксабан и апиксабан, продемонстрировали ряд преимуществ по сравнению с традиционными антикоагулянтами, такими как варфарин [119]. Одним из основных достоинств ПОАК является их предсказуемый фармакокинетический профиль, что не требует регулярного мониторинга МНО, как это необходимо при применении варфарина. Это, в свою очередь, упрощает схему лечения и способствует улучшению приверженности пациентов к терапии [153]. Однако разные ПОАК могут обладать различными механизмами действия и особенностями метаболизма, что открывает новые перспективы для персонализированного подхода к антикоагулянтной терапии [52; 135]. Изучение характеристик антикоагулянтного действия различных препаратов позволит внимательно подбирать схему лечения в зависимости от таких факторов, как возраст, сопутствующие заболевания, риск тромбообразования и возможность развития кровотечений.

Таким образом, расширенные возможности выбора антикоагулянтной терапии, предлагаемые ПОАК, в сочетании с более глубоким пониманием их механизма действия, создают базу для дифференцированного и

персонализированного подхода в лечении. Это не только повышает эффективность терапии, но и способствует снижению риска осложнений, связанных с применением антикоагулянтов, делая их безопасными и более целесообразными для различных категорий пациентов.

1.7 Антитромботическая терапия после хирургических вмешательств на артериях нижних конечностей

После шунтирующих операций на артериях нижних конечностей основной подход к профилактике тромбообразования заключается в использовании антиагрегантных препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота [1; 106]. Исследования пока не предоставили убедительных доказательств эффективности варфарина или ПОАК, таких как ингибиторы тромбина или фактора Ха, в снижении сердечно-сосудистых событий после таких процедур [1].

Метаанализ (952 пациента) показал, что антиагрегантная терапия (аспирин и дипиридамол) значительно превосходит плацебо по влиянию на проходимость шунтов (ОР 0,42; $P = 0,01$), что подтверждается и при долгосрочном наблюдении за венозными и синтетическими протезами (через 12 мес.: ОР 0,19; $P < 0,00001$) [106].

Сравнительное исследование Dutch Bypass не выявило преимуществ антагонистов витамина К (АВК) перед антиагрегантами в отношении проходимости шунта за двухлетний период (ОР 0,64; 95% ДИ 0,25–1,63). Группы также не различались по летальности и частоте ампутаций. Ключевым недостатком терапии АВК стало удвоение риска больших кровотечений. Единственным преимуществом АВК стало статистически значимое снижение риска окклюзии аутовенозных шунтов (ОР 0,69; 95% ДИ 0,51–0,94) [35].

В случае эндоваскулярных вмешательств при заболеваниях артерий нижних конечностей рекомендуется назначать двойную антиагрегантную терапию на срок минимум 1 месяц после процедуры, вне зависимости от типа установленного стента [1; 70]. Количество рандомизированных исследований, оценивающих

эффективность и продолжительность двойной антиагрегантной терапии после таких вмешательств, остается недостаточным. Исследование COMPASS показало, что добавление ривароксабана (5 мг/сутки) к антиагрегантной терапии может быть эффективно, в частности, у пациентов с повторными вмешательствами в анамнезе. Данный подход определяет актуальное направление для дальнейших научных изысканий. Ключевым шагом для внедрения этой стратегии в рутинную клиническую практику после эндоваскулярных вмешательств является проведение дополнительных рандомизированных исследований. Их целью должна стать объективная оценка эффективности и безопасности комбинированного применения низких доз ПОАК и антиагрегантов в каждой клинической ситуации [3; 141].

Таким образом, диагностика и лечение ТОЗАНК требуют комплексного подхода, сочетающего тщательную оценку клинических симптомов, использование современного инструментального оснащения и лабораторных исследований. Дальнейшее совершенствование диагностики и терапии должно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, способствовать повышению эффективности раннего выявления и снижению частоты инвалидизации и смертности. Дальнейшее углубленное изучение патогенеза, расширение арсенала диагностических и терапевтических инструментов и внедрение инновационных решений позволят значительно повысить качество оказания медицинской помощи больным с ТОЗАНК и сократить нагрузку на здравоохранение.

На данный момент остается невыясненным ряд важных вопросов. Точные молекулярные механизмы и сигнальные пути, ведущие к нарушению функции эндотелия, ещё недостаточно изучены. Необходимо лучше понимать, каким образом именно эти механизмы влияют на инициацию и прогрессию атеросклероза. Даже с учётом существующих национальных и международных рекомендаций, сохраняется потребность в создании унифицированных протоколов диагностики и управления лечением пациентов с ТОЗАНК. Многие пациенты получают недостаточную терапию либо сталкиваются с неэффективностью

стандартных схем лечения, что требует дальнейшего совершенствования медицинских практик. Несмотря на многочисленные доказательства важности генетики в развитии атеросклероза, идентификация конкретных генов и их вариантов, участвующих в данном процессе, остаётся предметом дальнейших исследований. Возможно, существует широкий спектр генетических комбинаций, которые увеличивают восприимчивость к заболеваниям сосудов, и их выявление могло бы позволить персонализировать подходы к профилактике и лечению. Вышеперечисленные сложности диагностики и лечения ТОЗАНК обуславливают необходимость дальнейших исследований и являются основанием для данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и материалы исследования

В рамках данной работы в исследование включено 112 пациентов с ТОЗАНК (25 женщин и 87 мужчин) в возрасте от 39 до 84 лет (медиана возраста 68,0). В качестве контрольной группы (КГ) были обследованы 36 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет. При формировании выборки были определены критерии включения: граждане Российской Федерации, проживающие преимущественно в Северо-Западном регионе, имеющие инструментально и клинически верифицированные заболевания периферических артерий нижних конечностей. Критериями исключения из исследования являлись: наличие инфекционных или воспалительных заболеваний (в том числе аорты и магистральных артерий), сахарный диабет, диагностированные онкологические заболевания (в анамнезе или на момент исследования), а также декомпенсированные соматические заболевания.

Клинико-лабораторное обследование пациентов осуществлялось на клинической базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом учреждения и проведено в соответствии со стандартами, установленными этическим комитетом Российской Федерации. Все участники подписали информированное согласие на использование данных, полученных в ходе лечебно-диагностических мероприятий, в научно-исследовательских целях. Сбор данных осуществлялся с помощью специально разработанной индивидуальной анкеты-опросника. В неё вносились сведения о демографических характеристиках пациентов (возраст, место рождения и проживания), а также подробный анамнез заболевания и лечения, включая тип и сроки оперативных вмешательств, время возникновения тромбоза в зоне реконструкции, вид и исход повторных операций. Дополнительно

регистрировались данные объективного осмотра и лабораторных исследований.

Пациенты с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей разделены на 3 группы. В группу I включен 41 пациент (12 женщин и 29 мужчин, медиана возраста – 65 лет) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Группу II составили 36 пациентов (9 женщин и 27 мужчин, медиана возраста – 66 лет) после реваскуляризирующих оперативных вмешательств, без тромботических окклюзий в послеоперационном периоде. В группу III включены 35 пациентов (4 женщины и 31 мужчины, медиана возраста 64,5 лет) с тромботическими осложнениями артерий после реваскуляризирующих оперативных вмешательств. Группу контроля составили 36 первичных доноров цельной крови (9 женщин и 27 мужчины, медиана возраста 46 лет). Распределение пациентов по возрастным группам приведено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту, n (%)

Возраст	Группа I n=41	Группа II n=36	Группа III n=35	Контрольная группа n=36
39-65 лет	12 (29,3%)	15 (41,6%)	9 (25,7%)	36 (100%)
66-84 лет	29 (70,7%)	21 (58,4%)	26 (74,3%)	0

В Таблице 3 представлено распределение пациентов по гендерному составу.

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу, n (%)

Возраст	Группа I n=41		Группа II n=36		Группа III n=35		Контрольная группа n=36	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
39-65 лет	6 (14,6%)	3 (7,3%)	7 (19,4%)	2 (5,6%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)	27 (75%)	9 (25%)
66-84 лет	23 (56,1%)	9 (22%)	20 (55,6%)	7 (19,4%)	27 (77,1%)	3 (8,6%)	0	0

В исследование были включены пациенты с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II–III стадий по классификации Р. Фонтейна – А. В. Покровского (Таблица 4). Диагностический алгоритм для всех групп был унифицирован и включал физикальный осмотр, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) магистральных артерий и определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Для мониторинга тромботических осложнений, оценки проходимости шунтов и динамики патологического процесса выполнялось УЗДС зоны реконструкции. В ходе инструментального контроля анализировался комплекс параметров: проходимость зоны реконструкции, её диаметр, количественная оценка комплекса интима-медиа, наличие и характеристики внутрипросветных образований, степень стенозирования просвета сосуда, а также состояние окружающих паравазальных тканей.

Чувствительность метода УЗДС составляет более 85%, а специфичность около 95%. Преимуществами УЗДС является: низкая стоимость, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность методики. К недостаткам можно отнести: низкую точность исследования области ниже коленного сустава, операторзависимость методики, трудоемкость.

ЛПИ – это количественный показатель периферического кровообращения, который широко применяется для оценки степени атеросклеротического поражения сосудов. Показатель ЛПИ оценивают путем измерения систолического артериального давления на обеих плечевых артериях, артерии тыла стопы и задней большеберцовой артерии после того, как больной находился в положении лежа в течение 10 минут [1]. Расчет осуществляется как отношение систолического давления в лодыжке к систолическому давлению в плечевой артерии и рассчитывается по формуле: $ЛПИ = АД \text{ (на уровне лодыжки)} / АД \text{ (на уровне плеча)}$. На основании результатов метаанализа ретроспективных исследований установлено, что использование ЛПИ в качестве диагностического инструмента обладает высокой клинической ценностью для выявления гемодинамически значимых изменений в артериях конечности [152]. Значение ЛПИ, равное или ниже

0,90 может быть использовано как тест первой линии в диагностике ЗАНК, обладает высокой чувствительностью (до 75%) и специфичностью (до 86%).

Пациенты с $\text{ЛПИ} \leq 0,90$ при обследовании, как правило, имеют подтвержденное заболевание артерий нижних конечностей. При значении ЛПИ в диапазоне 0,91–0,99 рекомендуется выполнять дополнительные исследования, в частности измерение ЛПИ при нагрузке у пациентов, обладающих факторами риска развития ЗАНК (сахарный диабет, гиперлипидемия, гипертония или хроническая болезнь почек). Значения ЛПИ выше 1,40 обозначают наличие высокой степени артериальной ригидности и низкой эластичности сосудистых стенок, обусловленной выраженной кальцификацией. Такой феномен чаще наблюдается у пациентов с сахарным диабетом и/или прогрессирующими формами хронической почечной недостаточности. Высокие индексы ЛПИ свидетельствуют о значительных структурных изменениях сосудистой стенки, ухудшающее её гибкость и сжимаемость. Данные изменения требуют дополнительных методов оценки сосудистого статуса и коррекции терапии.

Таблица 4 – Распределение пациентов по степени хронической артериальной недостаточности (классификация Р. Фонтейна – А.В. Покровского)

Степень хронической артериальной недостаточности	Группа I	Группа II	Группа III
II А, n (%)	26 (63,4%)	21 (58,3%)	18 (50%)
II Б, n (%)	13 (31,7%)	12 (33,3%)	11 (30,5%)
III, n (%)	2 (4,9%)	3 (8,4%)	6 (16,5%)

Период наблюдения за пациентами охватывал предоперационный этап и 12 месяцев после выполнения реконструктивного вмешательства. Для оценки сопоставимости исследуемых групп был проведён анализ частоты встречаемости мультифокального атеросклероза. Данный фактор, характеризующийся

одновременным поражением брюшной аорты, артерий нижних конечностей, брахиоцефальных и коронарных артерий, был выявлен у 5 из 41 пациента в I группе (12,2%), у 4 из 36 пациентов во II группе (11,1%) и у 3 из 35 пациентов в III группе (8,6%). Проведённый сравнительный статистический анализ не выявил достоверных межгрупповых различий по этому признаку ($p > 0,05$), что подтверждает однородность и сопоставимость сформированных когорт.

Пациенты группы II и группы III подвергались реконструктивным вмешательствам на артериях бедренно-подколенного и подколенно-тибиального сегмента. Виды вмешательств представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Виды и количество оперативных вмешательств в группах пациентов II и III

Вид оперативного вмешательства	Количество оперативных вмешательств, n	Количество оперативных вмешательств, (%)
Эндартерэктомия бедренно-подколенного сегмента	22	23,1
Феморопрофундопластика	6	6,3
Бедренно-подколенное шунтирование (протезирование) аутологичной веной	24	25,3
Бедренно-подколенное шунтирование (протезирование) синтетический протез	11	11,6
Транслюминальная баллонная ангиопластика/стентирование	13	13,7
Тромбэктомия	16	16,8
Ампутация	3	3,2
Всего	95	100

В лечении заболеваний периферических артерий нижних конечностей применялись различные виды оперативных вмешательств, выбор которых зависел

от характера и стадии патологии. Эндартерэктомия бедренно-подколенного сегмента проводилась для удаления атеросклеротических бляшек и восстановления проходимости артерии при локальных стенозах или окклюзиях. Феморопрофундопластика направлена на реконструкцию поверхностной бедренной артерии и глубокой артерии бедра с целью улучшения кровотока при выраженных поражениях. Бедренно-подколенное шунтирование выполнялось с использованием аутологичной вены или синтетического протеза для обхода окклюзированных участков артерий, что позволяло восстановить кровоснабжение в более обширных тканях. Транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование применялись для расширения стенозированных артерий и поддержания их проходимости, особенно при менее выраженных стенозах. Тромбэктомия показана при острых тромбозах для удаления тромботических масс и быстрого восстановления кровотока. В случаях необратимых повреждений тканей и выраженной ишемии выполнялась ампутация конечности. Показаниями к оперативному лечению служила критическая ишемия, выраженные артериальная недостаточность, тромботические осложнения и неэффективность консервативной терапии.

Ультразвуковая диагностика артерий нижних конечностей выполнялась всем пациентам, включенным в исследование, с помощью аппарата TOSHIBA APLIO XG SSA-790A (Япония), методом ультразвукового дуплексного сканирования с режимом цветового доплера. Также пациентам во всех группах проводилось измерение ЛПИ.

Помимо разделения на группы в зависимости от варианта течения ТОЗАНК и наличия осложнений после оперативных вмешательств, также были выделены группы в зависимости от принимаемой антитромботической терапии: первая группа включала пациентов получающих монотерапию антиагрегантными препаратами (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел) – 31 пациент и двойную антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) – 11 пациентов, вторую группу составили пациенты получающие следующие виды антикоагулянтов: ривароксабан 20 мг или 15 мг в сутки – 18 пациентов, апиксабан

10 мг в сутки – 8 пациентов, третью группу составили 44 пациента принимающих комбинированную антитромботическую терапию (сочетание ривароксабана 5 мг в сутки и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки).

Пациенты с заболеваниями артерий нижних конечностей и проявлениями ПХ получали профилактику сердечно-сосудистых событий антиагрегантами с целью снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сердечной смерти. На основании текущих клинических исследований и рекомендаций, в качестве профилактической меры, а также для уменьшения вероятности ампутаций у данной категории пациентов, широко применяется комбинированное использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки в сочетании с ривароксабаном по 2,5 мг дважды в сутки. Эта стратегия рекомендуется для пациентов с подтвержденным диагнозом облитерирующего атеросклероза нижних конечностей в стадии персистирующей ПХ или более тяжелых степеней ишемии по классификациям Покровского-Фонтейна и Rutherford, при условии оценки низкого риска кровотечений, основанного на шкалах оценивания соответствующих критериев.

Данная стратегия направлена на первичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений и сокращение риска тяжелых сосудистых событий, включая прогрессирование ишемии и риск ампутации. В случаях, когда у пациентов выявлены клинически подтвержденные тромбофилии, применялась монотерапия прямыми ингибиторами фактора Ха, такими как ривароксабан или апиксабан. Эти препараты обеспечивают эффективное антитромботическое действие за счёт специфического ингибирования ключевого компонента коагуляционного каскада, а их использование должно быть обусловлено строгими показаниями и оценкой потенциальных рисков кровотечения.

2.2 Лабораторные методы исследования системы гемостаза

Материалом для исследования служила венозная кровь, полученная путём пункции локтевой вены с использованием иглы диаметром 0,9 мм. Забор проб

осуществлялся преимущественно в утренние часы и не был синхронизирован с приёмом пациентами лекарственных препаратов. Для коагулологических тестов и анализа генерации тромбина/активности протеина С использовались разные концентрации цитрата натрия (3,8% и 3,2%) в стандартном соотношении 9:1. Исследования проводились в PRP, полученной двойным центрифугированием (10 мин при 120g, затем 30 мин при 2500g), образцы хранились при -70 °С.

Для агрегатометрии кровь стабилизировали 3,8% цитратом в соотношении 1:4. PRP получали центрифугированием при 150g (8 мин), PPP — при 2500g (30 мин). Аутологичная PPP служила для калибровки прибора. Липидный профиль (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды) определяли на анализаторе OLYMPUS колориметрическим методом [77].

Параметры коагулограммы (индекс АПТВ, ПТ по Квику, концентрация ФГ) и показатели гемостаза (активность фVIII, АТ, РС, уровень свободного PS, фВ, D-димер) определяли на автоматических анализаторах серии ACL (ACL Top 300 CTS, ACL Elite Pro) с использованием реагентов HemosIL по инструкциям производителя [127].

Анализы АПТВ, ПТ, фибриногена и фVIII выполнялись клоттинговыми методами, основанными на измерении времени образования сгустка. Оценка активности фVIII проводилась с помощью модифицированного теста АПТВ, принцип которого заключается в коррекции времени свёртывания за счёт добавления плазмы, дефицитной по анализируемому фактору. Степень коррекции пропорциональна активности фVIII в плазме пациента [99].

Активность АТ и РС оценивали с применением хромогенных методов. Принцип данных методик основан на спектрофотометрической регистрации скорости расщепления синтетического хромогенного субстрата специфической протеазой. Интенсивность развивающейся окраски, измеряемая при определённой длине волны, прямо пропорциональна активности определяемого фактора в исследуемом образце [96].

Для количественного определения PS и фВ применялся иммунотурбидиметрический метод. В его основе лежит реакция агглютинации

латексных частиц, сенсibilизированных антителами к данным белкам. Степень агглютинации, которая напрямую зависит от концентрации аналита, оценивалась по изменению оптической плотности (светопропускания) в исследуемом образце [79].

Тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли в бедной тромбоцитами плазме (PPP) методом калиброванной автоматизированной тромбинографии по модифицированной методике Хемкер Х.К. [86]. Исследование проводили на планшетном флюориметре Fluoroskan Ascent (ThermoFisher Scientific, Финляндия), оснащённом диспенсером, с использованием 96-луночных круглодонных планшето́в.

Метод основан на активации коагуляции в плазме под действием триггерного реагента, представляющего собой смесь рекомбинантного тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов. Для оценки влияния системы протеина С параллельно проводили исследования с добавлением рекомбинантного тромбомодулина (ТМ). Калибровка результатов осуществлялась с помощью стандартного тромбинового калибратора с известной активностью. Все измерения, включая калибровочные точки, выполняли в двух повторах для повышения точности. Процесс генерации тромбина регистрировался по увеличению флюоресценции, возникающей при расщеплении специфического субстрата. Измерение флюоресценции проводили в режиме реального времени при 37 °С с интервалом в 20 секунд. На основе полученных данных с помощью программного обеспечения Thrombinscope производили расчёт и построение кривых генерации тромбина [95].

С целью комплексной оценки результатов, отражающих количественные и динамические характеристики генерации тромбина, анализировали следующий набор параметров:

- Lag Time (LT) (мин) – lag-фаза, фаза инициации свертывания, которая отражает время, необходимое для образования стартового количества тромбина и первых нитей фибрина (А).

- ЕТР (нМ·мин) – эндогенный потенциал тромбина, характеризуется площадью под кривой, отражает как процесс образования тромбина, так и его инактивацию. Оценивает все количество тромбина, образованного за время наблюдения процесса свертывания (С).
- Peak thrombin (нМ) – максимальная концентрация тромбина, достигнутая в процессе его генерации (В).

В рамках исследования также проводилась оценка чувствительности системы гемостаза к тромбомодулину (ТМ). Данный показатель, выраженный в процентах, характеризовал степень ингибирования генерации тромбина и рассчитывался как процентное снижение ЕТР или Peak thrombin в образце после добавления в реакционную смесь рекомбинантного ТМ. Принцип расчёта данного параметра схематически представлен на Рисунке 1.

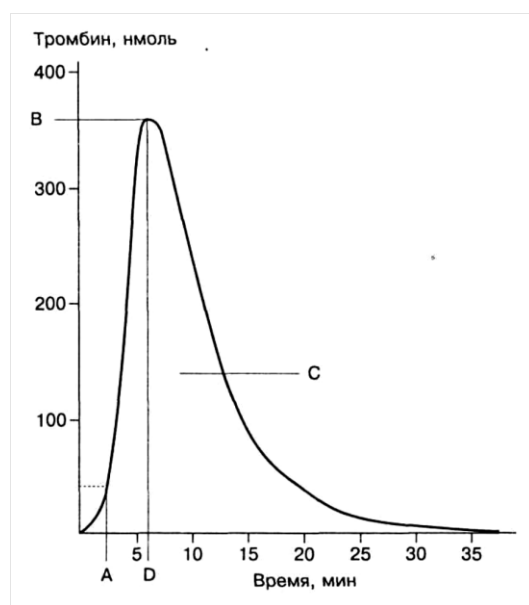


Рисунок 1 – Показатели кривой генерации тромбина

Примечание: A — Lag time; B — Peak thrombin; C — Endogenous thrombin potential; D — Time to peak

Определение ристоцетин-кофакторной активности фактора Виллебранда (VWF:RCO) осуществлялось в бедной тромбоцитами плазме (PPP) пациентов с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 (SOLAR, Беларусь). В качестве реагентов применяли ристоцетин (CHRONO-LOG Corporation, США) и взвесь формализированных донорских тромбоцитов (Россия). Для построения

калибровочной кривой использовали пул плазмы 15–20 здоровых доноров. Исследование проводили при конечной концентрации ристоцетина 1 мг/мл, а регистрацию агрегации осуществляли в течение одной минуты. Расчёт итоговой активности фВ производился с учётом фактора разведения исследуемой плазмы. Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом индуцированной агрегации в богатой тромбоцитами плазме (PRP) по методу Борна на 4-канальном лазерном агрегометре АТ-02 (Россия). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ (1 и 5 мкМ), коллаген (2 мкг/мл) и ристоцетин (1,1 мг/мл, все реагенты — CHRONO-LOG Corporation, США). Анализ выполняли при 37 °С и скорости перемешивания 750 об/мин. Для обеспечения достоверности результатов исследование проводили только при концентрации тромбоцитов в PRP от $150 \times 10^9/\text{л}$ до $600 \times 10^9/\text{л}$. Количественный анализ включал определение максимальной амплитуды (МА) и начальной скорости агрегации (V).

2.3 Молекулярно-генетические методы исследования

Типирование молекулярно-генетических маркеров осуществлялось в научно-исследовательском центре клеточной и молекулярной патологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Венозная кровь в объёме 6 мл забиралась из локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие в качестве консерванта 0,5 М раствор ЭДТА (pH 8,0). Выделение геномной ДНК из образцов периферической крови проводилось методом фенольно-хлороформной экстракции, который включал два последовательных этапа.

Первый этап – лизис клеточных мембран осуществлялся путём добавления лизирующего буфера (содержащего сахарозу, детергент Тритон X-100, MgCl_2 и трис- HCl) с последующим центрифугированием для осаждения ядер. К полученному ядерному осадку добавляли буфер с ЭДТА и NaCl , а также протеолизирующий коктейль из SDS и протеиназы K, после чего образец инкубировали при 37 °С в течение 16 часов.

Второй этап – очистка ДНК. Проводили последовательное экстрагирование равными объёмами органических растворителей: фенола, смеси фенол-хлороформ (1:1) и хлороформа. После каждого этапа экстракции проводилось центрифугирование и отбор водной фазы, содержащей ДНК. Осаждение ДНК осуществляли добавлением двух объёмов охлаждённого 96% этанола. Полученный осадок растворяли в бидистиллированной деионизованной воде и хранили при температуре -20 °С. Для молекулярно-генетического анализа выделенная ДНК использовалась в качестве матрицы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Генотипирование проводили по четырём полиморфным локусам: 1691G/A гена FV, 20210G/A гена FII, 677C/T гена MTHFR и 455G/A гена FGB. Амплификацию проводили на термоциклере «IQ5» (Bio-Rad) с использованием коммерческих наборов реагентов производства компании «Синтол» [84].

2.4 Статистические методы исследования

Статистическую обработку данных проводили с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2007 и STATISTICA 6.0. Поскольку анализируемые выборки не соответствовали критериям нормального распределения, для их сравнения применяли непараметрические методы. В качестве описательной статистики использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1–Q3).

Для сравнения двух независимых групп использовали U-критерий Манна—Уитни, для сравнения трёх и более групп — H-критерий Краскела—Уоллиса. Уровень статистической значимости для всех тестов принимали равным $p < 0,05$. В случае выявления значимых различий по H-критерию Краскела—Уоллиса для определения различий между конкретными группами проводили попарные сравнения с применением U-критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Корректированный критический уровень значимости рассчитывали по формуле: $p' = 1 - 0,95^{(1/n)}$, где n — число попарных сравнений.

Для оценки силы и направления связи между исследуемыми переменными рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Корреляционную связь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические особенности исследуемых групп

Изучены результаты комплексного клинического обследования 112 пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, находившихся на лечении в клиническом отделении хирургической гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Определение ЛПИ является надежным способом оценки состояния кровотока в нижних конечностях. Измерение ЛПИ должно осуществляться у всех пациентов с ТОЗАНК, что и было проведено в нашем исследовании. Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Показатели ЛПИ в обследуемых группах и группе контроля (Me; Q1 – Q3)

Значение ЛПИ	Группа I исследования n=41	Группа II исследования n=36	Группа III исследования n=35	Контрольная группа n=36
Исходно	0,78 0,67-0,89	0,72 0,63-0,81	0,68 0,49-0,87	1,06 0,99-1,13
Через 6 месяцев наблюдения	0,86 0,78-0,94	0,8 0,68-0,92	0,7 0,56-0,84	

У пациентов с ТОЗАНК (группы I, II, III) исходно было зафиксировано статистически значимое снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) по сравнению с контрольной группой. Снижение составило 26,4%, 32,1% и 35,9% соответственно.

В ходе 6-месячного наблюдения в I и II группах исследования отмечалась положительная динамика показателя ЛПИ, который увеличился на 10,3% и 11,1% от исходного уровня соответственно. В то же время в III группе прирост показателя был минимальным и составил 3%. При этом статистически значимых различий по

уровню ЛПИ между II и III группами как на этапе включения, так и по итогам наблюдения выявлено не было. В группе III через 6 месяцев медиана значений ЛПИ не претерпела изменений и составила 0,70. В III группе исследования наблюдалось развитие молниеносной прогрессии хронической ишемии нижних конечностей в послеоперационном периоде, которая связана с развитием тромбоза в зоне реконструкции. В течение первого месяца после вмешательства у 21 пациента была зафиксирована острая артериальная ишемия IIА-IIIА степени оперированной нижней конечности по классификации Затевакина И.И. и соавторов (2002). В случае возникновения тромбоза в зоне реконструкции в 90,48% случаев (19 пациентов) была необходимость выполнения повторных операций для реваскуляризации нижних конечностей. Это свидетельствует о серьезности проблемы и подчеркивает важность активного подхода к лечению пациентов с подобными осложнениями.

3.2 Распределение пациентов с ТОЗАНК по группам крови по системе АВО

Известно, что уровни показателей системы гемостаза тесно связаны с группой крови. В частности, у лиц с группой крови O(I) наблюдается снижение активности и/или концентрации факторов свертывания фVIII и фВ по сравнению с представителями иных групп крови [7; 27]. Данная закономерность обусловлена тем, что повышение активности и содержания этих факторов способствует прокоагулянтной направленности гемостаза. Следовательно, у лиц с группой O(I) отмечается гипокоагуляция, что может уменьшать риск тромботических осложнений. Наоборот, у пациентов с группами крови, отличающимися от O(I), наблюдается более выраженное повышение уровней указанных факторов, что потенцирует развитие гиперкоагуляционных состояний и может существенно влиять на исход ТОЗАНК.

Таким образом, группа крови представляет собой значимый клинико-лабораторный маркер, оказывающий влияние на параметры гемостаза и патогенетические механизмы развития заболеваний, ассоциированных с

гиперкоагуляцией [15]. Результаты сопоставления частоты встречаемости различных групп крови у пациентов с ТОЗАНК и в общей популяции жителей Российской Федерации представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов с ТОЗАНК и среди населения РФ по системе групп крови ABO

ABO	Пациенты с ТОЗАНК		Население РФ
	п	%	%
O(I)	35	31,25	33
A(II)	42	37,5	36
B(III)	27	24,1	23
AB(IV)	8	7,15	8
Всего	112	100	100

Распределение пациентов с ТОЗАНК по группам крови статистически сопоставимо с таковым в общей популяции жителей Российской Федерации. В обеих когортах, как среди пациентов с изучаемой патологией, так и в общей популяции преобладают носители группы крови A(II) [15]. На основании полученных результатов можно заключить, что принадлежность к той или иной группе крови по типу ABO не демонстрирует существенной ассоциации с заболеваниями периферических артерий.

3.3 Особенности показателей липидного профиля в исследуемых группах пациентов

Одним из основных патогенетических механизмов развития атеротромбоза является дислипидемия и гиперхолестеринемия, оценка липидного спектра у пациентов с ТОЗАНК имеет большое значение как для диагностики, так и для дальнейшей терапевтической тактики. Параметры, полученные у обследованных пациентов в сравнении с контрольной группой, представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Параметры распределения лабораторных показателей липидного профиля у обследованных пациентов в сравнении с контролем (Ме; Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Пациенты (n=112)	Контрольная группа (n=36)	p
Холестерин, ммоль/л	4,5 3,7-5,4	4,8 2,8-6,4	0,016
Триглицериды, ммоль/л	1,5 1,2-1,9	1,48 1,1-3,5	0,00001
ЛПВП, ммоль/л	1,12 0,9-1,32	1,1 0,9-1,5	0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,3 1,5-3,5	2,8 1,9-3,6	0,004
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 0,6-1,1	0,6 0,5-0,9	0,00000

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении группы пациентов и группы контроля

У пациентов с ТОЗАНК наблюдались достоверные различия с контрольной группой по всем исследованным показателям липидного спектра. Так отмечалось повышение концентрации холестерина и ЛПОНП, снижение концентрации триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП, что свидетельствует о наличии дислипидемии, играющей одну из ведущих ролей в формировании атеротромбоза. В Таблице 9 представлены данные, полученные при оценке показателей липидного спектра в обследованных группах.

Наблюдается достоверное увеличение уровня триглицеридов в крови пациентов группы III исследования (Ме-1,86; Q1-Q3:1,27-4,2 ммоль/л) по сравнению с пациентами группы II исследования (Ме -1,55; Q1-Q3: 1,25-3,9 ммоль/л, $p=0,006$ (Рисунок 2). Распределение общего холестерина и коэффициента атерогенности во всех группах оказался сопоставимым и значимых отличий не было выявлено.

Таблица 9 – Распределение лабораторных показателей липидного спектра в исследуемых группах (Me; Q1 – Q3)

Лабораторные показатели	Группа I n=41	Группа II n=36	Группа III n=35
Холестерин, ммоль/л	4,6 3,5-6,6	4,8 3,6-6,2	4,7 3,2-7,1
Триглицериды, ммоль/л	1,7 1,12-4,0	1,55 1,25-3,9	1,86* 1,27-4,2
ЛПВП, ммоль/л	1,05 0,91-1,29	1,0 0,96-1,11	0,95 0,91-1,3
ЛПНП, ммоль/л	2,6 2,1-3,3	3,0 1,8-3,7	2,7 2,1-3,4
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 0,5-1,1	0,8 0,6-1,25	0,7 0,5-1,1
Коэффициент атерогенности	3,4 2,6-4,6	3,8 2,4-4,2	3,95 2,3-5,1

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении групп пациентов с учётом поправки Бонферрони,

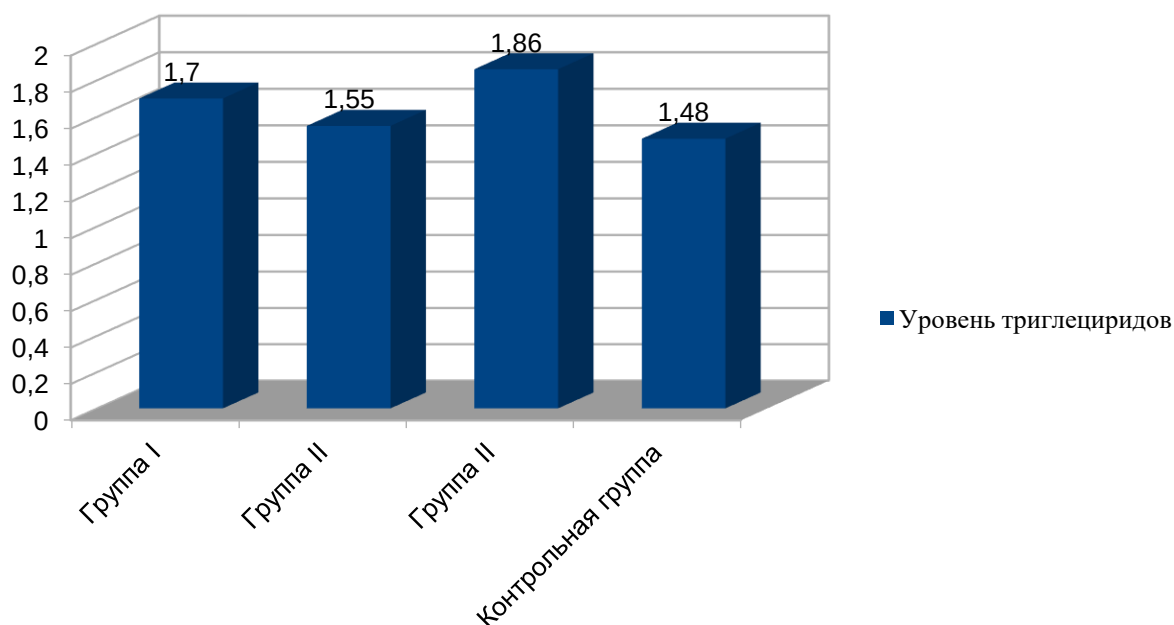


Рисунок 2 – Уровень триглицеридов в крови пациентов групп исследования

Анализ липидного профиля показал, что уровни общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов и других параметров, входящих в липидограмму, соответствуют распространенным референсным данным, принятым для общепопуляционных групп пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Эти результаты свидетельствуют о том, что дислипидемия не является характерным или дифференцирующим фактором при диагностике ТОЗАНК и не влияет существенно на его клиническое течение в исследуемой когорте.

3.4 Особенности плазменного звена гемостаза, характеризующие пациентов с ТОЗАНК

Состояние плазменного звена гемостаза и наличие прокоагулянтной активности играют ключевую роль в патогенезе тромботических осложнений при различных формах сосудистой патологии. Для пациентов с ТОЗАНК проблема тромбообразования является особенно актуальной, поскольку тромбоз может формироваться как в зоне атеросклеротического сужения, так и в области сосудистых реконструкций. Результаты оценки показателей плазменного гемостаза у данной категории пациентов представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Параметры плазменного гемостаза у пациентов с ТОЗАНК в сравнении с контрольной группой (Me; Q1 – Q3)

Показатели	Общая группа (n=112)	Контрольная группа (n=36)	p
Индекс АПТВ	0,98 0,81-1,36	1,01 0,98-1,07	0,708
ПТ по Квику, %	97,0 70,3-117,3	93,4 91,23-105,4	0,011
ФГ, г/л	3,66 2,51-6,1	2,88 2,55-3,01	0,0005

Продолжение таблицы 10

Показатели	Общая группа (n=112)	Контрольная группа (n=36)	p
фVIII, %	168,0 99,0-228,0	103,0 85,4-186,0	0,0002
фВ, %	185,0 105,75-292,5	97,0 84-111,2	0,00001
Антиген фВ, %	163,0 116,43-282,4	107,0 89,2-159,0	0,00005

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении с контрольной группой

В группе обследованных пациентов, в сравнении с контрольной группой, были выявлены статистически значимые изменения в сторону гиперкоагуляции. Анализ коагулограммы показал, что у подавляющего большинства больных практически все исследуемые показатели, за исключением индекса АПТВ, имели достоверные отличия от значений, полученных у здоровых лиц. При этом все выявленные отклонения носили односторонний характер. Концентрация ФГ и активность фVIII, ПТ по Квику, активность и содержание фВ у пациентов с ТОЗАНК были достоверно выше показателей контрольной группы и свидетельствовали о развитии гиперкоагуляционных изменений в системе гемостаза. Известно, что увеличение данных показателей отражает повышение гемостатического потенциала крови и является фактором риска развития тромботических осложнений.

В Таблице 11 представлены показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с ТОЗАНК, распределенных по группам в зависимости от течения заболевания. Сравнение показателей проводилось как между группами пациентов, так и с группой контроля.

Таблица 11 – Параметры плазменного гемостаза в группах пациентов с ТОЗАНК и в контрольной группе (Ме; Q1 – Q3)

Показатели	Пациенты без оперативного лечения	Пациенты после оперативного лечения		Контрольная группа (n=36)
	Группа I (n=41)	Группа II (n=36)	Группа III (n=35)	
Индекс АПТВ	0,98 0,81-1,28	0,97 0,77-2,8	0,97 0,81-1,92	1,02 0,92-1,11
ПТ по Квику, %	100,6* 63,3-126,5	98,5 39,2-124,5	99 77,4-119,1	93,4 88-102,5
ФГ, г/л	3,74* 2,22-6,6	4,18* 2,65-5,66	4,44*, ** 3,21-6,68	2,68 2,52-3,84
фVIII, %	144* 76,2-220	182,5* 92,6-283,7	198*, ** 108,2-360,5	104,0 85,0-180,0
фВ, %	185* 106,8-292,5	214,5*, ** 152,0-534,0	248*, ** 120-484,4	101,0 84,00-112,2
Антиген фВ, %	162* 114,3-229,8	211,4*, ** 140,5-225,6	220,4*, ** 178,2-422	110,5 94,5-136,4

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов II и III групп с группой без оперативного лечения (Группа I).

У пациентов без оперативного лечения (группа I) по сравнению с контрольной группой были выявлены прокоагулянтные изменения, которые проявлялись значительным увеличением концентрации ФГ, активности фVIII и уровня фВ. У пациентов групп II и III, перенесших оперативное вмешательство, наблюдались аналогичные, но более выраженные изменения активности и содержания фВ по сравнению с группой I. Хорошо известно, что антиген фВ является информативным маркером эндотелиальной дисфункции, значительное его повышение у пациентов с ТОЗАНК, перенесших оперативные вмешательства, может быть связано с развитием более значимой эндотелиальной дисфункции в

ответ на наличие аллогенного материала (шунт, протез, стент) в области сосудистой реконструкции [13]. Наиболее выраженные гиперкоагуляционные изменения были зарегистрированы у пациентов группы III, характеризующиеся значительным увеличением активности фVIII как по сравнению с группой I, так и с группой II. Высокая концентрация ФГ по сравнению с контрольной группой была характерна для всех пациентов с атеросклерозом, независимо от проведенного оперативного вмешательства. При анализе концентрации ФГ в отдельных группах пациентов выявлено статистически значимое увеличение уровня ФГ в крови пациентов группы III исследования (Me-4,2; Q1-Q3: 3,6-5,1 г/л) по сравнению с пациентами группы I (Me-3,6 г/л; Q1-Q3: 3,56-4,6 г/л, $p=0,007$) (Рисунок 3).

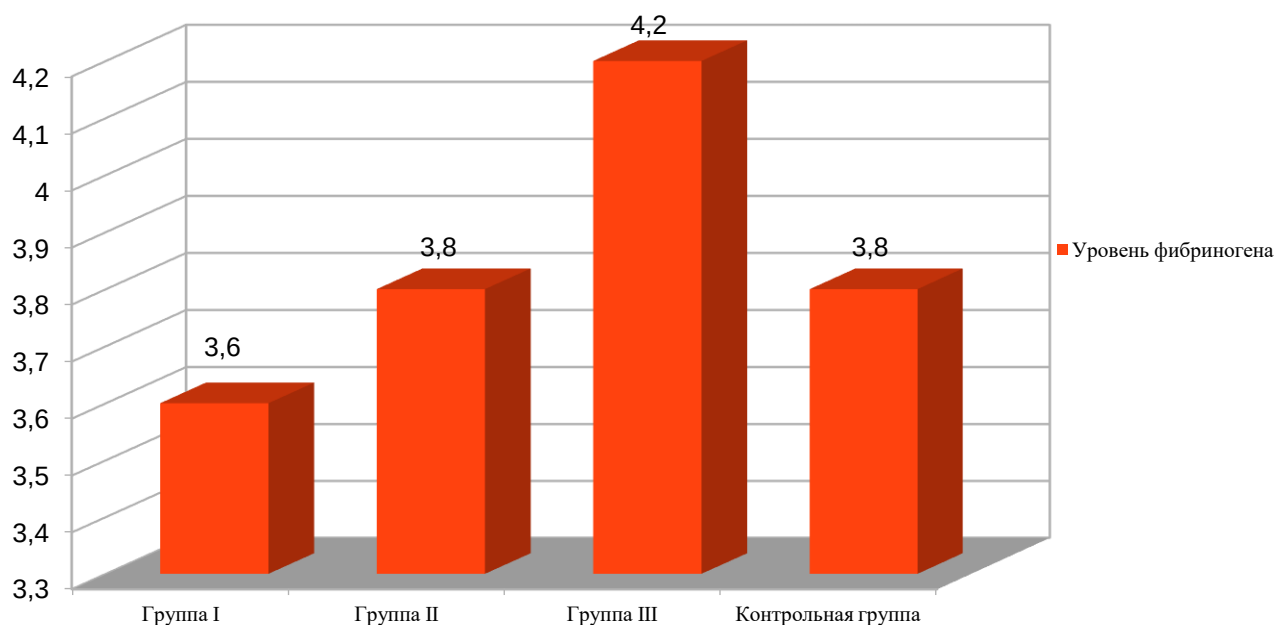


Рисунок 3 – Концентрация ФГ в крови пациентов групп исследования

Скрининговые коагуляционные параметры, такие как АПТВ и ПТ по Квику, оставались в пределах нормальных значений во всех исследуемых группах, что связано с их низкой информативностью для диагностики гиперкоагуляционных изменений.

Состояние системы естественных антикоагулянтов является одним из ключевых факторов, определяющих общий гемостатический потенциал, даже при

наличии гиперкоагуляционных изменений в плазменном звене гемостаза. Активация этих механизмов может оказывать протективное действие, препятствуя развитию тромботических осложнений. В связи с этим в рамках настоящего исследования у всех пациентов была проведена оценка активности АТ, РС и уровня PS. Полученные данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Показатели активности естественных антикоагулянтов в исследуемых группах (Me; Q1 – Q3)

Показатели	Группа I n=41	Группа II n=36	Группа III n=35	Контрольная группа (n=36)
АТ, %	92,0 82,25-104,5	95,0 77-112,1	87,5*, ** 71,5-104,25	94 82,50-105
РС, %	94,0 71,5-117,1	96 81,9-116	98 90-124,25	101,5 81,25-114
PS, %	98 71-126,7	96 85-116	97 85-108,75	99 87,5-107

Примечание: * - $p < 0,01$ при сравнении показателей пациентов относительно показателей контрольной группы), ** - $p < 0,01$ при сравнении показателей пациентов относительно показателей группы I

В группе пациентов, перенесших тромбоз зоны реконструкции, отмечалось значимое снижение активности АТ по сравнению с контрольной группой и группой I без оперативного лечения, что на фоне активации плазменного звена может вносить дополнительный вклад в развитие дисбаланса системы гемостаза и формирование прокоагулянтных изменений.

Общепринятым маркером тромбинемии и гиперкоагуляции является D-димер, продукт деградации образованного фибрина. Данный показатель хорошо себя зарекомендовал не только как маркер уже произошедшего тромбоза, но и как предиктор рецидива тромботических событий, а также неблагоприятного исхода некоторых заболеваний, например, COVID-19 [88]. Данный показатель был

достоверно выше у пациентов III группы исследований (Me- 880,0; Q1-Q3: 185,0-2980 нг/мл) и II группы исследований (Me-650,0; Q1-Q3: 320,0-2500,0 нг/мл), чем в контрольной группе (Me-330,0; Q1-Q3: 230,0-500,0 нг/мл, $p<0,001$), причем у пациентов III группы исследования отмечался максимальный уровень D-димера в сравнении с другими группами, что свидетельствует о наиболее значимых гиперкоагуляционных изменениях в данной группе пациентов (Рисунок 4).

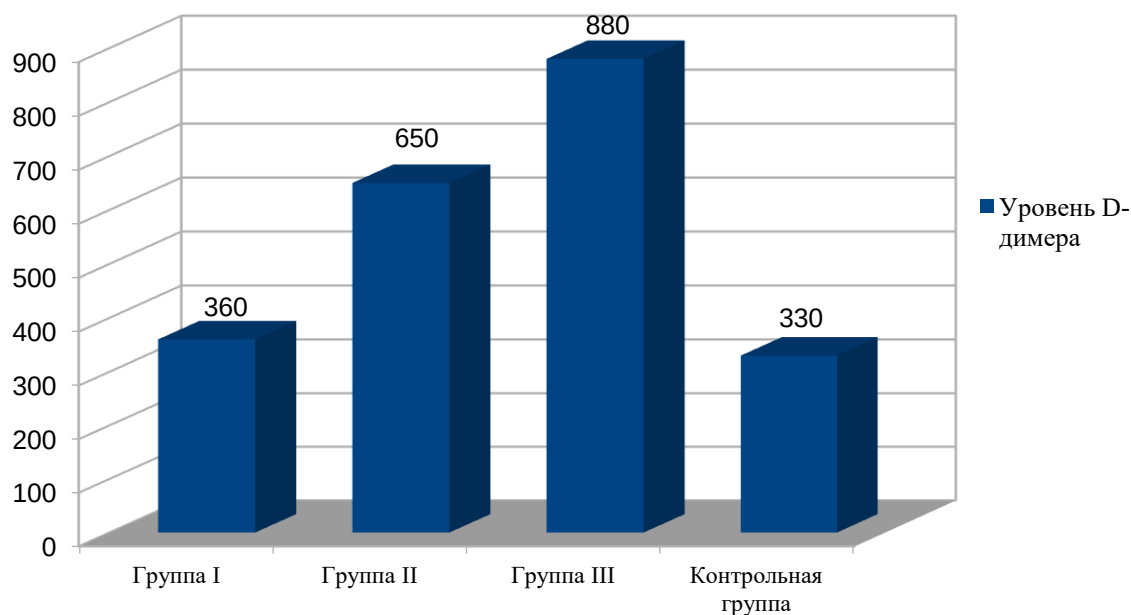


Рисунок 4 – Уровень D-димера в крови пациентов групп исследования

Помимо фВ, который выступает в качестве косвенного биомаркера эндотелиальной дисфункции и играет центральную роль в регуляции адгезии тромбоцитов, а также стимулирует коагуляционные механизмы посредством взаимодействия с факторами плазменной коагуляции и рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, важнейшую роль в патогенезе артериальных тромботических событий занимает повышение уровня ГЦ. ГГЦ – состояние, характеризующееся аномально повышенным уровнем плазменного ГЦ, является признанным независимым фактором риска развития атеротромбоза и способствует активации окислительного стресса, вызывая репликацию и повреждение эндотелиальных клеток, что приводит к дисфункции сосудистого слоя и снижению синтеза ангиопротективных факторов, таких как оксид азота. Механизмы, лежащие

в основе повреждения эндотелия при ГГЦ, включают ингибирование синтеза оксида азота, снижение активности антиоксидантных систем, увеличение уровня активных форм кислорода и мобилизацию факторов воспаления, что вместе создаёт условия для активации коагуляционного каскада, повышения агрегационной способности тромбоцитов, усиления выраженности формирования фибринового тромба и, следовательно, развития ишемических и инфарктных осложнений. Уровень ГЦ был определен всем обследованным пациентам с ТОЗАНК (Рисунок 5).

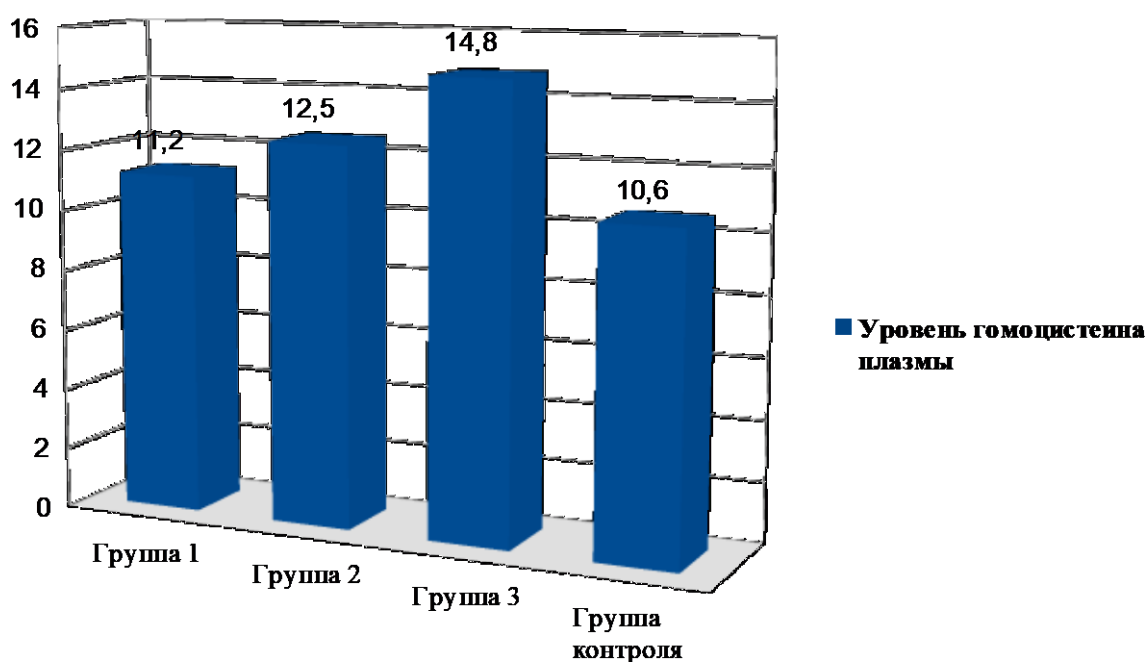


Рисунок 5 –Уровень ГЦ в крови пациентов групп исследования

Анализ полученных данных выявил статистически значимые различия в уровне ГЦ в крови между всеми исследуемыми группами. У пациентов III группы (Me = 14,8; Q1–Q3: 11,4–18,5 мкмоль/л) и II группы (Me = 12,5; Q1–Q3: 10,45–15,3 мкмоль/л) концентрация ГЦ была достоверно выше, чем в группе контроля (Me = 10,6; Q1–Q3: 9,2–12,7 мкмоль/л; $p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) и в I группе (Me = 11,2; Q1–Q3: 10,4–16,5 мкмоль/л; $p < 0,05$). При этом наиболее высокий уровень ГЦ наблюдался в III группе, где он был статистически значимо выше, чем во II группе ($p = 0,003$).

Резюмируя полученные результаты, можно сделать вывод о наличии достоверных отличий по лабораторным показателям между изучаемыми группами пациентов. Так признаки гиперкоагуляции, такие как повышение концентрации ФГ, активности фVIII, активности фВ, концентрации D-димера, были выявлены во всех группах исследования. Также для всех обследованных пациентов было характерно наличие эндотелиальной дисфункции, выражающейся в повышении АГ фВ и уровня ГЦ. Особое внимание уделялось группе пациентов III, в которой наблюдались наиболее выраженные изменения лабораторных показателей. У этой когорты пациентов, перенесших оперативное вмешательство с осложнением в виде тромбоза зоны реваскуляризации, было выявлено значительное снижение активности АТ, а также более высокие уровни прокоагулянтов и показатели эндотелиальной дисфункции. Эти данные свидетельствуют о том, что в данной группе наблюдается более активное прокоагулянтное состояние и выраженная дисфункция эндотелия. Это, вероятно, способствует развитию тромботических осложнений и ухудшению прогноза, что в совокупности может приводить к росту вероятности возникновения повторных тромбозов и ишемических событий. Эти факторы требуют более активного профилактического и терапевтического вмешательства, нацеленного на коррекцию системных нарушений свертываемости и нормализацию эндотелиальной функции.

Таким образом, результаты подчеркивают важность комплексной оценки гемостазиологических показателей у пациентов в периоперационном периоде, а также необходимость разработки индивидуальных стратегий профилактики тромбообразования и осложнений, особенно в группе пациентов с наиболее выраженными коагуляционными нарушениями.

3.5 Оценка состояния гемостаза у пациентов на основании показателей теста генерации тромбина

Традиционные коагуляционные тесты имеют ограниченную прогностическую ценность, поскольку отражают активность лишь отдельных

факторов и не учитывают их сложное взаимодействие. Для преодоления этого ограничения в исследовании был использован интегральный метод. Наряду с определением отдельных показателей коагулограммы у всех пациентов проводилась оценка параметров ТГТ. Данный метод позволяет *in vitro* моделировать весь каскад формирования тромбина, что даёт возможность комплексно оценить потенциал плазменного звена гемостаза. Результаты анализа тромбинограмм пациентов с ТОЗАНК представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Показатели ТГТ в группах пациентов с ТОЗАНК и контрольной группе (Me; Q1 – Q3)

Показатели ТГТ	Пациенты без оперативного лечения	Пациенты после оперативного лечения		Контрольная группа (n=36)
	Группа I (n=41)	Группа II (n=36)	Группа III (n=35)	
Lag time, мин	3,0 2,4-3,7	2,9 1,9-2,7	2,8 [◇] 1,7-3,7	3,0 2,0-4,0
ЕТР (-ТМ), нМоль×мин	1810,0 1188,6-2051,7	2024,5*, ** 1211,2-2218,5	2248*, **, ◇ 1241,0-2511,5	1760,0 1240,5-2159,9
ЕТР (+ТМ), нМоль×мин	896,0 588,0-1350,3	1112,0*, ** 788,6-1281,0	1288,5*, **, ◇ 801,0-1560,5	874,0 536,7-1361,0
Падение ЕТР, %	50,5 34,2 – 54,25	45,0* 36,2-62,5	42,5*, **, ◇ 35,4-59,61	50,3 37,7-67,5
Peak thrombin (-ТМ), нМоль	265,0 98,2-332,4	328,5*, ** 121,2-346,0	363,5*, **, ◇ 62,5-411,9	293,0 198,7-376,2
Peak thrombin (+ТМ), нМоль	174,0 (116,2-246,5)	229,0 (98,5-288,0)	264,0*, **, ◇ (99,5-288,6)	185,5 (112,3-311,1)
Падение Peak thrombin, %	34,3 (18,2-46,2)	30,2* (19,4-46,8)	27,4*, **, ◇ (18,3-36,8)	36,7 (28,4-57,8)

Примечание: “-ТМ” – постановка ТГТ без добавления тромбомодулина, “+ТМ” – постановка ТГТ с добавлением тромбомодулина; * - $p < 0,01$ при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц; ◇- $p < 0,01$ при сравнении показателей пациентов группы I относительно показателей группы III

Показатели ТГТ у пациентов группы I без оперативных вмешательств не отличались от таковых в контрольной группе, что свидетельствует о сохранности гемостатического баланса даже на фоне неосложненных тромбоблителирующих заболеваний. Изменения прокоагулянтной направленности наблюдались у всех пациентов, перенесших оперативные вмешательства. Так количественные показатели генерации тромбина ETP и Peak thrombin были повышены, а временной параметр Lag Time, характеризующий начало генерации тромбина, снижен относительно значений контрольной группы с высокой достоверностью. Процент падения показателей ETP и Peak thrombin в постановке теста с ТМ оказался достоверно сниженным в группе больных, перенесших тромбоз зон артериальной реконструкции, по сравнению с контролем и пациентами без оперативного вмешательства. Исходя из полученных данных можно заключить, что группа III характеризовалась более значимыми гиперкоагуляционными изменениями по сравнению со значениями группы II: достоверно более высокие значения количественных параметров генерации тромбина, замедление начала его образования, снижение чувствительности к ТМ, свидетельствующее о снижении эффективности работы РС. ТГТ является более информативным методом оценки гемостатического потенциала, чем стандартная коагулограмма, поскольку позволяет комплексно оценить динамику тромбинового потенциала. Метод ТГТ позволяет выявлять скрытые гиперкоагуляционные состояния и точнее прогнозировать риск тромбозов.

3.6 Распределение генетических маркеров в исследуемых группах

Роль генетической предрасположенности является одним из ключевых факторов риска развития тромботических осложнений. В нашем исследовании проведено генотипирование пациентов с ТОЗАНК по локусам фактора V (FV 1691G/A), фактора II (FII 20210G/A), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677 C/T), фибриногена (FGB 455 G/A), данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Частота встречаемости генотипов полиморфных генов в исследуемых группах

Полиморфизм	Генотип	Группа I (n=41)		Группа II (n=36)		Группа III (n=35)		Контрольная группа (n=36)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
FV 1691G/A	1691 GG	39	95,1	36	100	33	94,3	36	100
	1691 GA	2	4,9	0	0	2	5,7	0	0
	1691 AA	0	0	0	0	0	0	0	0
FII 20210G/A	20210 GG	40	97,6	35	97,2	32	91,4	36	100
	20210 GA	1	2,4	1	2,8	3	8,6*	0	0
	20210 AA	0	0	0	0	0	0	0	0
MTHFR 677C/T	677 CC	25	61	22	61,1	21	60	23	63,9
	677 CT	12	29,3	11	30,6	12	34,3	9	25
	677 TT	4	9,7	3	8,3	2	5,7	4	11,1
FGB 455G/A	455 GG	26	63,4	24	66,7	22	62,9	23	63,9
	455 GA	13	31,7	11	30,6	11	31,4	11	30,6
	455 AA	2	4,9	1	2,7	2	5,7	2	5,5

Примечание: * - $p < 0,01$ при сравнении показателей пациентов относительно контрольной группы

При сравнительном анализе распределения частот генотипов FV 1691G/A, MTHFR 677 C/T, FGB 455G/A во всех группах исследования статистически достоверных различий не выявлено. В группе пациентов после артериальных реконструкций, которые осложнились тромбозами, отмечалось достоверное увеличение встречаемости гетерозиготного генотипа FII 20210 GA.

На следующем этапе был проведён анализ комбинаций различных полиморфизмов у пациентов. Была установлена статистически значимая ассоциация сочетания генотипов MTHFR 677 CT и FGB 455 GA с развитием ранней тромботической окклюзии в зоне реконструкции. Данное сочетание генетических вариантов было выявлено у 28,2% пациентов, перенесших тромбоз, что достоверно превышало частоту его встречаемости в контрольной группе (8,9%; $p = 0,02$). В то же время у пациентов, перенесших оперативное вмешательство без тромботических осложнений, и в группе без оперативного вмешательства частота данного генотипа (14,5% и 10,4% соответственно) не имела статистически значимых отличий от показателей здоровых лиц (Рисунок 6). Анализ данных продемонстрировал, что исследуемая комбинация полиморфизмов достоверно увеличивает вероятность развития ранней тромботической окклюзии у пациентов после сосудистой реконструкции. Риск возрастает в 3 раза (ОШ = 3,0; 95% ДИ: 1,11–16,71).

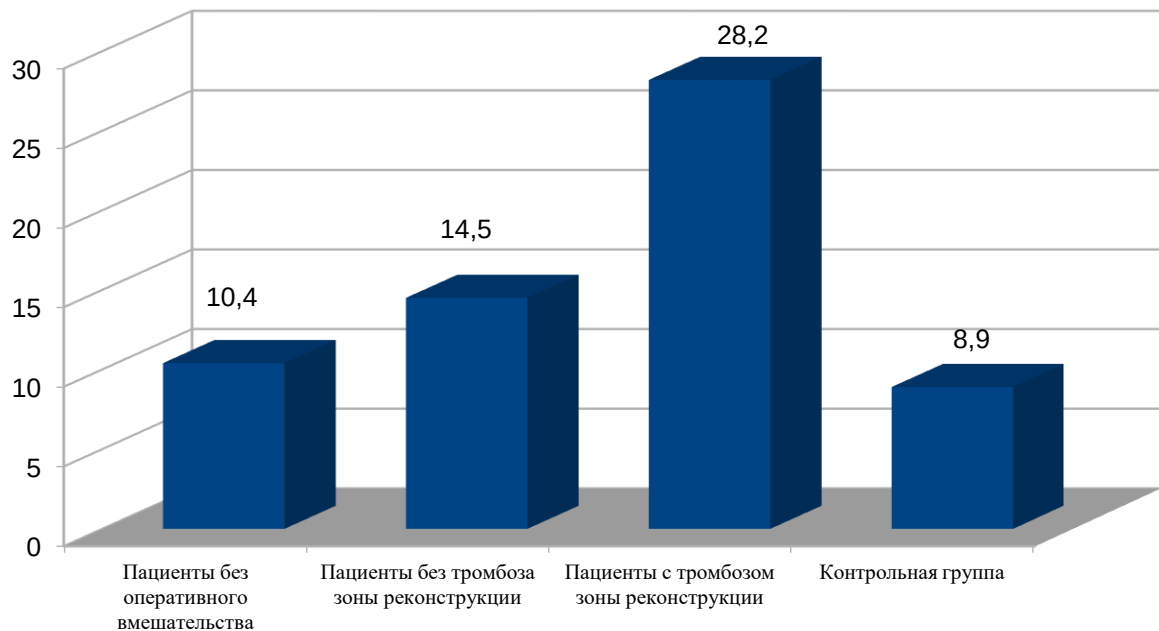


Рисунок 6 – Частота встречаемости сочетания генетических вариантов MTHFR 677C/T и FGB 455G/A среди исследуемых групп.

В рамках проведённого анализа выявлены статистически значимые ассоциации между совокупностью генетических полиморфизмов, а именно MTHFR 677 C/T и FGB 455G/A, и развитием тромботических осложнений в зоне реконструктивных вмешательств на бедренно-подколенном сегменте артериального русла нижних конечностей. Обнаруженная взаимосвязь свидетельствует о вероятной патофизиологической роли данных полиморфизмов в дисрегуляции процессов свертываемости крови, опосредованной нарушениями метаболизма ГЦ и повышенной экспрессией факторов свертывания, что способствует формированию тромбозов в артериальном русле после оперативных вмешательств. Дальнейший анализ продемонстрировал, что мутация FII 20210G/A в гетерозиготной форме ассоциирована с существенным увеличением риска развития артериальных тромбозов. Обусловлено это повышенным уровнем протромбина, который усиливает генерацию тромбина и увеличивает предрасположенность к тромбообразованию в периферических артериях.

Комплексная оценка генетических вариантов, включающая полиморфизм MTHFR 677 C/T, полиморфизм FGB 455G/A и мутацию FII 20210G/A, подчеркивает необходимость их включения в протоколы предоперационной диагностики риска тромботических осложнений. Такой интегрированный подход позволяет не только объективировать индивидуальный риск тромбообразования, но и разрабатывать схемы персонализированной терапии с целью минимизации вероятности постоперационных осложнений, повышения эффективности сосудистых реконструкций и улучшения долгосрочного прогноза у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

4.1 Показатели теста генерации тромбина у пациентов, получающих антитромботическую терапию

Оценка эффективности антитромботической терапии у пациентов с тромботическим анамнезом или высоким риском ВТЭО является крайне важной задачей. Известно, что основные показатели коагулограммы не отражают действие ПОАК и антиагрегантов. В связи с этим в рамках настоящего исследования оценка антитромботического потенциала препаратов проводилась с использованием двух модификаций ТГТ: в классической постановке (без добавления тромбомодулина) и в модифицированной (с добавлением рекомбинантного человеческого ТМ).

Постановка ТГТ без ТМ позволяет оценить совокупный результат взаимодействия про- и антикоагулянтных факторов гемостаза, за исключением вклада системы РС. В то же время добавление в реакционную смесь рекомбинантного ТМ даёт возможность селективно оценить функциональную активность антикоагулянтной системы РС, которая является ключевым звеном, опосредующим антитромботические свойства сосудистого эндотелия. Результаты оценки действия препаратов с помощью автоматизированной калиброванной тромбинограммы представлены в Таблице 15.

Согласно данным таблицы 15, показатели ТГТ в группе монотерапии антиагрегантами не отличались от контроля, что обусловлено методологией теста в бедной тромбоцитами плазме (PPP), исключающей оценку тромбоцитарного звена гемостаза. Напротив, у пациентов, принимавших ривароксабан или апиксабан в лечебных дозах, наблюдались наиболее выраженные изменения. В этой группе было зафиксировано достоверное снижение ETP и Peak thrombin по сравнению с контролем, как при постановке ТГТ без ТМ, так и с его добавлением.

Таблица 15 – Показатели ТГТ пациентов, получающих различную антитромботическую терапию, в сравнении с контрольной группой (Me; Q1 – Q3)

Показатель и ТГТ	Контрольная группа (n=36)	Виды проводимой терапии (n=112)		
		антиагреганты (n=42)	ривароксабан, апиксабан (n=26)	ривароксабан и ацетилсалициловая кислота (n=44)
ЕТР (-ТМ), нМоль×мин	1760,0 1240,5-2159,9	1710,0 1150,45-2041	1011,4** 685,1-1421,2	1208,33** 948,11-1654,23
ЕТР (+ТМ), нМоль×мин	874,0 536,8-1361,0	840,0 588,0-1281,0	311,2** 221,1-752,3	698,0** 281,1-894,5
Падение ЕТР, %	50,3 37,7-67,5	50,8 36,4-75,2	69,2** 44,1-84,2	42,2** 31,2-66,2
Peak thrombin (-ТМ), нМоль	293,0 198,7-376,2	276,0 188,1-365,3	68,3** 21,2-148,1	161,1** 58,3-212,1
Peak thrombin (+ТМ), нМоль	185,5 112,3-311,1	177,0 110,0-289,4	34,6** 8,3-112,2	99,4** 22,2-149,9
Падение Peak thrombin, %	36,7 28,4-57,8	35,9 26,2-55,4	49,3** 19,2-71,3)	38,3 20,3-46,8

Примечание: “-ТМ” – постановка ТГТ без добавления тромбомодулина, “+ТМ” – постановка ТГТ с добавлением тромбомодулина; * - $p < 0,01$, ** - $p < 0,0001$ при сравнении показателей пациентов относительно показателей здоровых лиц

При этом чувствительность к ТМ у данных пациентов была значимо выше, чем в других группах и у здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют не только о хорошем антикоагулянтном эффекте данных препаратов, но и о повышении эффективности работы системы протеина С на фоне данной терапии, что может

иметь значимое протективное значение для пациентов с высоким риском тромботических осложнений.

В группе пациентов, получавших комбинированную антитромботическую терапию (низкие дозы ривароксабана в сочетании с ацетилсалициловой кислотой), было выявлено менее выраженное снижение ETP и Peak thrombin по сравнению с группой, принимавшей антикоагулянты в лечебных дозах, что является закономерным следствием меньшей интенсивности терапии. Тем не менее, это снижение было статистически значимым как в классической постановке ТГТ, так и при добавлении тромбомодулина (ТМ) относительно показателей контрольной группы. При этом показатель чувствительности к ТМ у данной категории пациентов оставался в пределах референсных значений и не имел достоверных отличий от параметров, полученных у здоровых лиц. Полученные в данной группе результаты свидетельствуют об эффективном снижении коагуляционного потенциала даже низкими дозами ривароксабана.

4.2 Влияние антитромботической терапии на функциональную активность тромбоцитов

Активация тромбоцитов играет одну из ведущих ролей в развитии атеротромбоза, однако ни показатели коагулограммы, ни ТГТ не позволяют оценить активность тромбоцитов и влияние на нее проводимой антитромботической терапии. В связи с этим в нашем исследовании было проведено определение агрегации тромбоцитов в группах пациентов, находящихся на различной антитромботической терапии.

В Таблице 16 представлены показатели максимальной амплитуды (МА) агрегации тромбоцитов при воздействии различных индукторов на фоне проводимой терапии.

Таблица 16 – Показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов, получающих антитромботическую терапию (Me; Q1 – Q3)

Индукторы агрегации	Показатели МА (%) на фоне приема:			Контрольная группа (n=36)
	антиагрегантная терапия (n=42)	ривароксабан, апиксабан (n=26)	ривароксабан и ацетилсалициловая кислота (n=40)	
АДФ 5 мкМоль	30,2 19,4 – 33,4	29,8 20,4 – 36,6	27,7 19,1 – 34,5	32,2 22,3 – 41,1
Ристомидин 1,0 мг/мл	35,1 20,3 – 39,7	30,1 22,4 – 41,9	32,4 19,9 – 38,3	30,5 23,1 – 39,9
Коллаген 2,0 мг/мл	6,3* 2,6 – 21,2	45,4 23,1 – 66,0	6,8* 2,2 – 21,7	43,3 31,7 – 52,2

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов относительно показателей контрольной группы

Согласно данным таблицы 16, терапия ингибиторами фактора Ха не приводит к полной нормализации агрегационной функции тромбоцитов, несмотря на угнетение генерации тромбина. В то же время у пациентов на фоне антиагрегантной терапии было зафиксировано значимое снижение максимальной амплитуды (МА) коллаген-индуцированной агрегации. Это связано с тем, что препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, преимущественно угнетают именно коллаген-индуцированную волну агрегации, которая связана со стимуляцией тромбоцитарных рецепторов, активирующих циклооксигеназу и синтез простагландинов. Агрегация под действием АДФ не отличалась от показателей контрольной группы, что говорит о том, что механизм действия ацетилсалициловой кислоты в данном случае преимущественно направлен против пути, связанного с коллаген-индуцированной агрегацией, а влияние на АДФ-опосредованную агрегацию минимально. Аналогичные изменения активности тромбоцитов выявлены у пациентов, получающих комбинированную антитромботическую терапию в сочетании с антиагрегантной: выраженное

снижение агрегации под действием коллагена и нормальные значения при записи с АДФ и ристомиином. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинированное лечение также эффективно подавляет коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

В результате проведенного анализа установлено, что между группами пациентов, получавшими только антиагрегантную терапию и комбинированное лечение, не выявлено статистически значимых различий в показателе максимальной амплитуды агрегации при индукции различными стимуляторами. Данные результаты свидетельствуют о том, что применение ингибитора фактора Ха не вызывает существенного влияния на функциональные характеристики тромбоцитарной агрегации.

Таким образом, несмотря на выраженное влияние ингибиторов фактора Ха на параметры системы гемостаза, их воздействие на функциональные характеристики тромбоцитарной агрегации носит ограниченный характер. Данный факт свидетельствует о специфичности действия этой группы антикоагулянтов, направленного преимущественно на плазменное звено гемостаза, тогда как влияние на тромбоцитарное звено системы свертывания выражено минимально.

Полученные результаты находят отражение в ряде клинических и экспериментальных исследований. В частности, в работе Cai Y. и соавт. (2025) отмечается, что при применении ривароксабана и апиксабана у пациентов с ишемическим инсультом отмечалось значимое снижение показателей плазменного гемостаза, тогда как агрегация тромбоцитов оставалась на исходном уровне [47]. Аналогичные данные были получены в исследовании Weitz J. и соавт. (2017), где показано, что прямые ингибиторы фактора Ха, в отличие от антиагрегантов, практически не влияют на экзогенно индуцированную агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro* [153]. Кроме того, метаанализ Beyer-Westendorf J. и соавт. (2023) подтвердил, что риск развития тромбоцитопатий на фоне терапии ингибиторами фактора Ха сопоставим с плацебо, что свидетельствует о высокой селективности механизмов их действия [54].

4.3 Клинический случай

Объектом исследования стал пациент А.Ю. 39 лет, обратившийся с характерными симптомами острой ишемии правой нижней конечности.

Жалобы: на внезапную боль в икроножных мышцах и онемение правой нижней конечности, бледность кожи, холодность конечности. В анамнезе отсутствовали тяжелые соматические заболевания, травмы или инфекционные заболевания. Предшествующими факторами являлось злоупотребление алкоголем на протяжении трех суток и гиподинамия.

В рамках комплексного обследования были выполнены клинический осмотр, лабораторные исследования, молекулярно-генетическое исследование тромбофилии, Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) и ангиография сосудов нижних конечностей с целью подтверждения диагноза, оценки локализации и протяженности процесса.

При объективном исследовании: кожа – бледная, с цианотичным оттенком в области голени и стопы, температура кожи стопы ниже остальных участков. На правой нижней конечности отсутствовала пульсация в области подколенной артерии, задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА). Неврологический статус – без очаговой неврологической симптоматики.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи, биохимическом анализе крови не выявлено отклонений от референсных значений. Показатели тестов, характеризующих активность и уровень естественных антикоагулянтов, соответствовали показателям нормы. В Таблице 17 представлены показатели расширенной коагулограммы.

У пациента выявлено повышение активности фVIII, фВ, антигена фВ и высокая концентрация фибриногена в сравнении с нормальными значениями. Заключение УЗДС: эхо-признаки минимального атеросклероза артерий нижних конечностей, справа: окклюзия тромботическими массами подколенной артерии.

Таблица 17 – Показатели коагуляционного звена гемостаза

Показатели	Значение пациента	Референтный интервал
Индекс АПТВ	0,98	0,8 – 1,1
ПТ по Квику, %	101	86 – 114
ФГ, г/л	4,1	1,8 – 4
фVIII, %	204	58 – 180
фВ, %	242	54 – 153
Антиген фВ, %	198	51 – 160

Стенки сосуда утолщены, признаки минимальных атеросклеротических изменений. Просвет артерии полностью заполнен эхогенными массами, отмечается полное отсутствие кровотока ниже щели коленного сустава. Отмечено снижение ЛПИ до 0,39 (норма: от 0,9 до 1,3). На Рисунке 7 представлена зона тромбоза подколенной артерии.

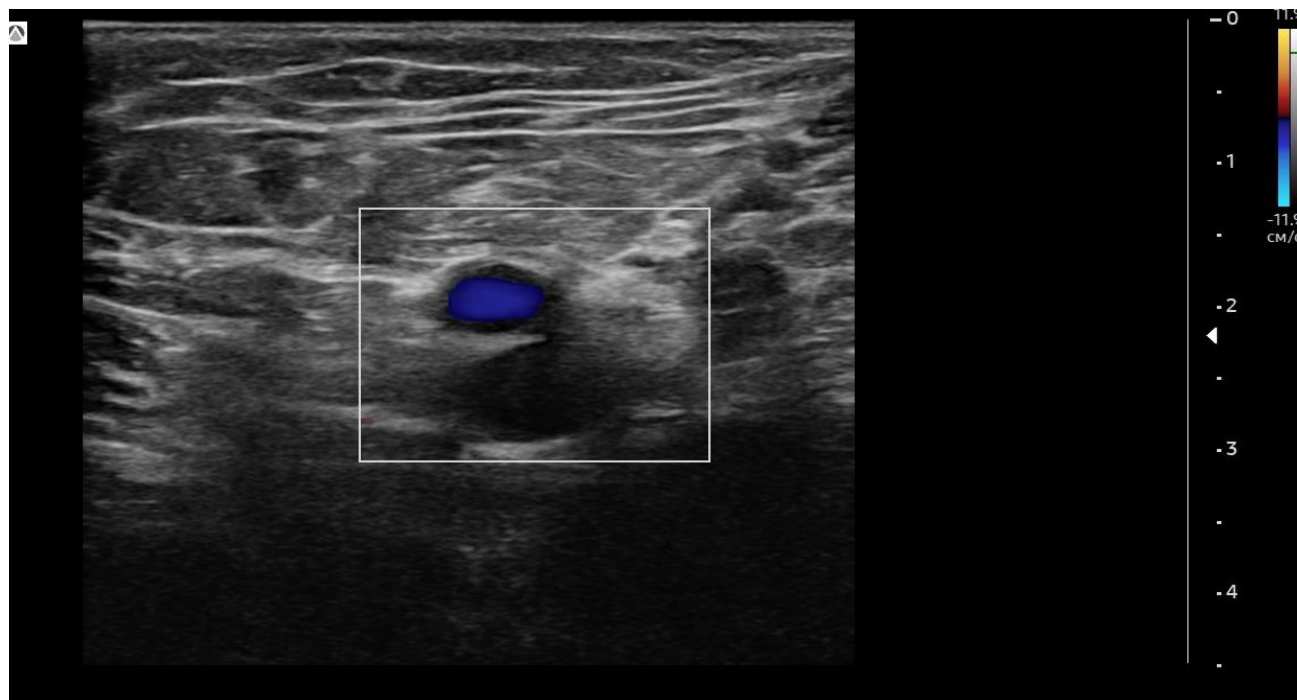


Рисунок 7 – Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий в поперечном срезе

Билатеральная ангиография артерий нижних конечностей показала окклюзию правой подколенной артерии ниже щели коленного сустава с признаками тромбоза в проксимальной трети сосуда, окклюзию малоберцовой артерии и задней большеберцовой артерии. Сосуды подошвенной дуги питались передней большеберцовой артерией.

По заключению ангиографии наблюдаются некоторые анатомические изменения, что может свидетельствовать о перегибе или локальном сужении правой подколенной артерии. Правая подколенная артерия окклюзирована, вероятно, тромбоз в проксимальной части.

В связи с ухудшением кровообращения в правой нижней конечности: ишемия прогрессировала, исчезли активные движения в стопе, пациент экстренно был оперирован через 48 часов от момента поступления. Выполнялось хирургическое вмешательство: под спинальной анестезией, S-образным доступом к левой подколенной ямке выполнена артериотомия подколенной артерии. Введен зонд Фогарти и удалены тромботические массы, получен хороший ретроградный кровоток с положительным клиническим эффектом. На 1 сутки ранний послеоперационный период осложнился тромбозом зоны реконструкции. Выполнена тромбэктомия из подколенной артерии, ЗББА, ПББА. Ретромбоз зоны вмешательства случился в первые сутки после повторной тромбэктомии, развились необратимые изменения тканей 5 пальца левой стопы. В связи с этим, выполнена ампутация 5 пальца правой стопы и бедренно-тибиальное шунтирование аутовеной правой нижней конечности. На 4 сутки произошел ретромбоз подколенной артерии, тромбоз аутовенозного шунта, нарастание ишемии правой стопы. В экстренном порядке выполнено бедренно-подколенное шунтирование синтетическим линейным протезом из политетрафторэтилена (ПТФЭ) диаметром 6 мм, тромбэктомия тибиальных и подколенной артерии. Интраоперационно вводился гепарин натрия регионарно. В первые сутки после операции развился тромбоз всей зоны реконструкции. Выявлялось нарастание контрактуры и отсутствие активных движений голеностопного сустава. Выполнена ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети голени, назначена профилактика тромбоза

АВК, с подбором дозы до целевых значений МНО 2,0-2,5. Послеоперационный период протекал без осложнений, раны зажили первичным натяжением. При лабораторном обследовании обнаружена гетерозиготная мутация G/A фактора II G20210A и стойкое повышение активности фактора VIII. На рисунке 8 представлены данные УЗДС в послеоперационном периоде спустя 1 месяц.

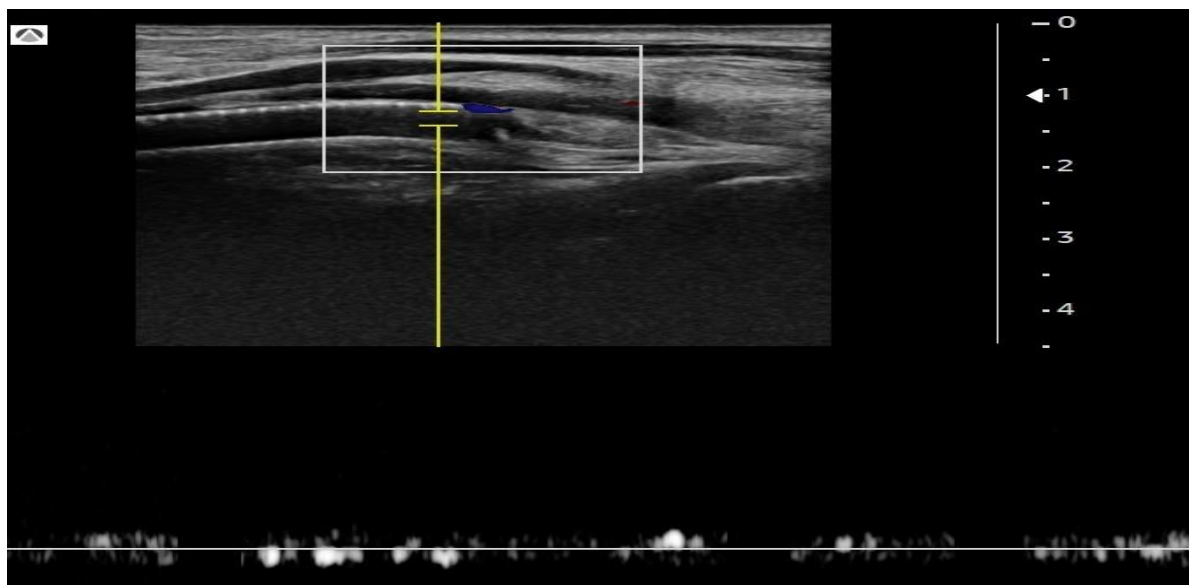


Рисунок 8 – Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий правой нижней конечности

Определяется отсутствие артериального кровотока в поверхностной бедренной артерии, подколенной артерии, синтетическом шунте.

Согласно разработанному нами алгоритму прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей пациенту назначены лечебные дозы ПОАК. В настоящее время пациент получает профилактику тромботических осложнений с использованием ПОАК (ривароксабан 20 мг в сутки). Тромботических эпизодов на протяжении 48 месяцев после ампутации правой нижней конечности не наблюдалось.

При исследовании семейного анамнеза обнаружено наличие рецидивирующих тромбофлебитов подкожных вен у родного брата А.И. 37 лет. Получал симптоматическую, антикоагулянтную терапию ривароксабаном 10 мг. Выполнено молекулярно-генетическое исследование гемостаза, выявлено сочетание гетерозиготной мутации G/A фактора II G20210A и гетерозиготной Лейденской мутации G/A фактора V G1691A. В настоящее время пациент получает

профилактику венозных тромботических осложнений с использованием ПОАК (ривароксабан 10 мг в сутки). Тромботических эпизодов на протяжении 48 месяцев не наблюдалось.

Учитывая важность своевременной профилактики, для снижения риска возникновения тромбозов у таких пациентов применяют и разрабатывают индивидуализированные протоколы профилактики. Наличие тромбофилии существенно увеличивает вероятность послеоперационных тромбозов. Ранняя диагностика тромбофилических состояний позволит сократить вероятность развития опасных тромботических осложнений и значительно улучшить исходы хирургического лечения.

4.4 Разработка алгоритма прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Тромбоз зоны реконструкции после реваскуляризирующих вмешательств на артериях нижних конечностей представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных проблем современной ангиохирургии. В связи с этим ключевой клинической задачей является разработка и внедрение в практику эффективных методов прогнозирования данного послеоперационного осложнения. В рамках настоящего исследования для решения этой задачи был разработан алгоритм прогнозирования риска развития тромботической окклюзии зоны артериальной реконструкции, который представляет собой комплексную, многоэтапную диагностическую систему, основной целью которой является индивидуализация лечебной тактики и минимизация риска тромботических событий у пациентов высокого риска.

Согласно данному алгоритму, пациентам с ТОЗАНК рекомендуется проводить определение исходных значений прокоагулянтных маркеров в сыворотке крови. В случае повышенных значений данных маркеров рекомендуется индивидуализация терапии и эскалация дозы ПОАК до терапевтической. Определение гиперкоагуляционных маркеров позволяет прогнозировать развитие

послеоперационных осложнений, таких как тромбоз зоны реконструкции после выполнения хирургических вмешательств.

На предоперационном этапе проводится тщательная клиническая оценка лабораторных и клинических показателей пациента с учетом факторов риска, таких как возраст, курение, сахарный диабет, ожирение и наличие предшествующих тромбозов.

Одновременно осуществляется генетический скрининг на выявление полиморфизмов генов, связанных с тромбофилией, включая MTHFR 677C/T, FGB 455G/A и FII 20210G/A, что позволяет определить наследственную предрасположенность к гиперкоагуляции.

Лабораторное исследование включает определение уровней прокоагулянтных маркеров, а также динамики образования тромбина и чувствительности к ТМ – для оценки базового состояния гемостаза. На основании этих данных проводится оценка риска тромбоза и индивидуализация базисной антитромботической терапии, чаще всего с назначением комбинации ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты; при отсутствии факторов риска применяется монотерапия ацетилсалициловой кислотой.

Хирургический этап предусматривает проведение реваскуляризирующих операций с оптимизацией техники для минимизации повреждения сосудистой стенки и снижения риска тромбообразования, учитывая индивидуальные особенности пациента. В раннем послеоперационном периоде осуществляется динамический мониторинг прокоагулянтных маркеров (фVIII, фВ, АГ фВ, ФГ) с целью выявления признаков гиперкоагуляции, выполняется ТГТ. При обнаружении изменений проводится коррекция антитромботической терапии – усиление или изменение схемы лечения, тогда как при нормальных показателях терапия продолжается согласно клиническим рекомендациям.

Долгосрочный этап включает регулярное клиническое и лабораторное наблюдение за состоянием гемостаза и функциональным состоянием реконструированных артерий с помощью ультразвуковой доплерографии и ЛПИ. При необходимости проводится дальнейшая коррекция терапии для

предотвращения поздних тромбозов. Ниже, на Рисунке 9, представлен алгоритм прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с ТОЗАНК.

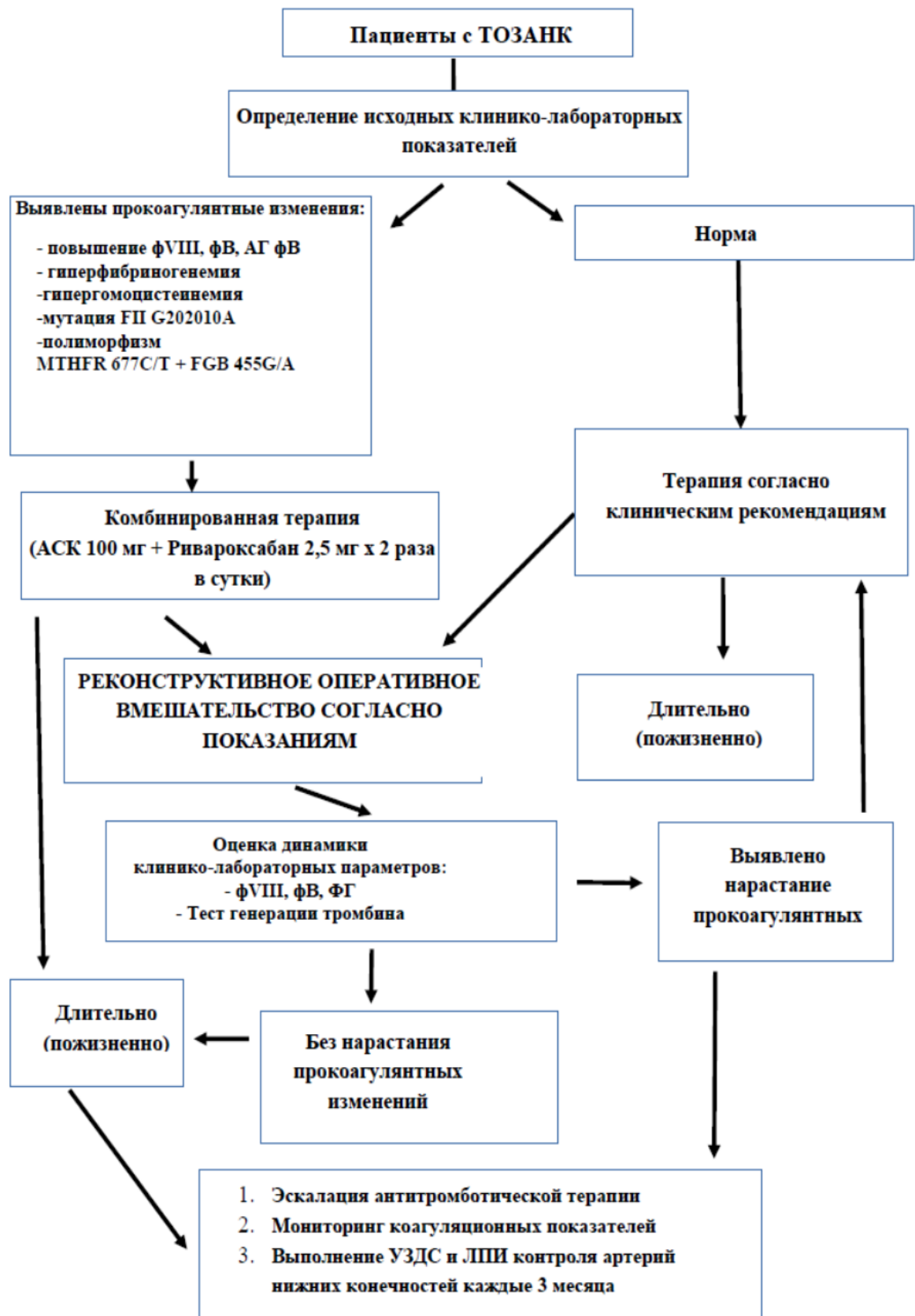


Рисунок 9 – Алгоритм прогнозирования риска развития тромбоза у пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ТОЗАНК представляет собой сложный многофакторный процесс. Гетерогенность патологического процесса, характеризующегося мультифокальным поражением сосудистого русла, обуславливает различную степень поражения сосудистой стенки и полиморфизм клинических проявлений. Сердечно-сосудистые осложнения представляют собой угрозу не только здоровью, но и жизни пациента. Тяжёлое течение заболевания с инвалидизацией лиц трудоспособного возраста формирует серьёзную медико-социальную проблему. Особую социально-экономическую значимость ТОЗАНК придаёт высокий уровень ампутаций конечностей в стране. Прогрессирующий характер облитерирующего процесса является независимым фактором, существенно отягощающим прогноз как в отношении сохранения конечности, так и жизни пациента в целом. В связи с этим ведение таких больных требует целостного подхода, включающего оценку состояния артериального русла не только нижних конечностей, но и других бассейнов.

В клинической практике выделяется когорта пациентов со стабильным, не прогрессирующим течением заболевания. Это больные с клиникой перемежающейся хромоты и исходно большой дистанцией безболевой ходьбы. Ведение данной группы ограничивается стандартной консервативной терапией, направленной на профилактику тромботических осложнений и стимуляцию коллатерального кровотока. Хирургическая реваскуляризация у этих пациентов не является обязательной и рассматривается лишь как метод улучшения качества жизни при исчерпании возможностей медикаментозного лечения и желании самого пациента. Существует подгруппа пациентов с агрессивным, непрерывно прогрессирующим течением ТОЗАНК, у которых стандартная консервативная терапия неэффективна. В таких случаях ключевым становится выбор тактики реваскуляризации. Сложность принятия решения усугубляется тем, что ИБ стадия заболевания является относительным показанием к операции, а чёткие критерии для этого в современных рекомендациях отсутствуют. У пациентов с критической

ишемией (КИНК) риск потери конечности и летального исхода максимален. Однако выполнение сосудистой операции само по себе сопряжено со значительными рисками, включая кровопотерю, тромбоз зоны реконструкции и инфекционные осложнения (в том числе парапротезную инфекцию). Исследование системы гемостаза и выявление чувствительных прогностических маркеров послеоперационных осложнений может помочь врачу определить прогноз развития тромбоза зоны реконструкции.

В данной работе нами, согласно поставленной цели и задачам исследования, был проведен сравнительный анализ факторов риска тромботических осложнений у пациентов с ТОЗАНК, находившихся на лечении в клиническом отделении хирургической гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, и разработан алгоритм прогнозирования риска развития тромбоза и персонализированного подхода к его профилактике у пациентов с ТОЗАНК, что может помочь снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить клинические исходы.

В исследование включены 112 пациентов (25 женщины, 87 мужчин) в возрасте 39–84 лет (медиана 68,0 лет) с клинически и инструментально подтверждёнными заболеваниями периферических артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на три группы: пациенты с облитерирующим атеросклерозом, пациенты после реваскуляризирующих операций без тромботических осложнений, пациенты с тромботическими осложнениями после операций. Обследованные лица находились на разных схемах антитромботической терапии, в силу различной тяжести заболевания, отсутствия или наличия тромботического эпизодов и оперативных вмешательств в анамнезе, а также приверженности к терапии.

Одной из первых задач исследования было определение и характеристика изменений показателей в системе гемостаза у данных групп пациентов. Анализ показал, что прокоагулянтные нарушения плазменного гемостаза характерны для всех пациентов с заболеваниями периферических артерий, причем наиболее выражены они у больных, перенесших тромбоз в зонах реконструкции после оперативных вмешательств. Также у этих пациентов отмечались наиболее

значимые изменения липидного спектра, способствующие атерогенезу. В ходе исследования липидного спектра была установлена взаимосвязь между тяжестью течения ТОЗАНК и показателями липидного обмена, включая уровень общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, а также коэффициент атерогенности. Было выявлено, что повышенные концентрации триглицеридов являются не только маркером наличия атеросклеротического процесса, но и могут служить предиктором более агрессивного и неблагоприятного течения заболевания. Активация плазменного звена гемостаза подтверждается значительным увеличением концентрации ФГ, активности и содержания фВ, а также активности фVIII. Лабораторные маркеры, такие как уровень ГЦ и D-димера, концентрация ФГ могут быть использованы для ранней диагностики и мониторинга риска тромбозов у пациентов после реваскуляризации. На основании этих показателей возможно разработать профилактические стратегии, включающие назначение антикоагулянтов, коррекцию липидного обмена и применение препаратов, направленных на снижение уровня ГЦ, что способствует снижению вероятности тромботических осложнений. Для подтверждения полученных результатов целесообразно проведение дальнейших исследований с большим числом пациентов и длительным наблюдением. Кроме того, полученные данные позволяют внедрить персонализированный подход к терапии, повысить эффективность профилактики и лечения. Таким образом, исследование может стать основой для совершенствования клинической практики и повышения безопасности ведения пациентов.

Следующим этапом исследования являлось определение факторов риска, ассоциированных с развитием неблагоприятного типа течения заболевания. Анализ лабораторных данных выявил наличие статистически значимых различий по широкому спектру параметров между пациентами с различными вариантами течения ТОЗАНК. Попытки установить влияние локализации атеросклеротического поражения на характер течения заболевания не увенчались успехом, что было обусловлено существенным численным преобладанием

пациентов с поражением бедренно-подколенного сегмента в обеих сравниваемых группах.

В ходе исследования было установлено, что выявление сниженного лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) является достоверным маркером неблагоприятного течения тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. На наш взгляд, измерение ЛПИ должно быть включено в обязательный протокол предоперационного обследования в качестве рутинного скринингового метода.

Больные из групп, перенесших оперативные вмешательства, достоверно не отличались друг от друга видами оперативных вмешательств, степенью ишемии нижних конечностей в дооперационном периоде по классификации Фонтейна-Покровского, состоянием периферического русла по оценке R. Rutherford. Существующие модели прогнозирования проходимости реконструированных артерий в основном опираются на оценку состояния воспринимающего русла и технических деталей операции. В нашей работе значимых различий по этим критериям между группами не обнаружено, что указало на необходимость поиска иных причин тромботических осложнений. В связи с этим было принято решение изучить роль прокоагулянтных маркеров. Исследование генетических полиморфизмов тромбофилии было определено как одно из наиболее перспективных направлений для достижения этой цели. Несмотря на широкое применение анализа генов наследственной тромбофилии для оценки рисков, их конкретный вклад в развитие ТОЗАНК остаётся предметом дискуссий. В то же время известно, что определённые полиморфизмы играют ключевую роль в формировании системной предрасположенности к тромбозам. К ним относятся мутации в генах FV (Лейденская мутация 1691 G/A), FII (20210 G/A) и FGB (455 G/A). Данные генетические варианты реализуют свой прокоагулянтный потенциал через различные механизмы: нарушение инактивации фактора V (резистентность к активированному протеину C), повышение концентрации протромбина и фибриногена. Эти изменения создают биохимическую основу для смещения гемостатического баланса в сторону тромбообразования. Полиморфизм в гене

MTHFR ассоциирован с повышением уровня ГЦ, что по результатам нашего исследования, носит высокую прогностическую ценность для определения исходов течения ТОЗАНК, так как выявлено достоверное повышение ГЦ у пациентов с множественными артериальными реконструкциями. В данном исследовании мы изучили ассоциацию полиморфизмов этих генов с развитием тромбоза в зоне реконструкции в первые 6 месяцев после оперативного вмешательства. При сравнительном анализе распределения частот генотипов FV 1691G/A, MTHFR 677C/T, FGB 455G/A во всех группах исследования статистически достоверных различий не выявлено. В группе пациентов после артериальных реконструкций, которые осложнились тромбозами, отмечалось достоверное увеличение встречаемости гетерозиготного генотипа FII 20210 G/A. Далее проанализированы сочетания различных полиморфизмов в группах пациентов. Установлена статистически значимая ассоциация сочетания полиморфизмов MTHFR 677C/T и FGB 455G/A с развитием ранней тромботической окклюзии в зоне реконструкции. Комбинация данных генетических вариантов приводила к значимому повышению риска данного осложнения (ОШ=3,0) у пациентов, перенесших операции на артериях нижних конечностей. Полученные результаты позволяют заключить, что проведение генетического анализа на наличие полиморфизмов MTHFR 677C/T, FGB 455G/A и мутации FII 20210G/A является необходимым компонентом для точной стратификации риска тромботических осложнений у пациентов, планируемых к реконструктивным вмешательствам. Эти методики позволяют выявить пациентов с повышенной предрасположенностью к тромботической окклюзии зоны реконструкции, что способствует персонализации тактики лечения, снижению частоты осложнений и улучшению исходов хирургического вмешательства.

Таким образом, внедрение данных генетических исследований в клиническую практику способствует повышению безопасности и эффективности сосудистых операций. Изучение генетических маркеров для прогнозирования течения различных заболеваний представляет собой одну из самых многообещающих задач в современной медицине. Чем больше маркеров будет

исследовано с различных ракурсов в контексте одного заболевания, тем более точно медицинское сообщество сможет сформулировать обоснованные прогнозы относительно его развития и течения.

Следует отметить, что внедрение в клиническую практику ПОАК позволило существенно расширить арсенал антитромботических средств и открыло новые возможности для персонализации терапии. Глубокое изучение механизмов действия различных препаратов, в частности ингибиторов фактора Ха, является основой для разработки дифференцированных и патогенетически обоснованных подходов к назначению антитромботической терапии. В нашем исследовании мы оценивали эффективности антитромботической терапии по показателям генерации тромбина и агрегации тромбоцитов, так как обследованные пациенты получали препараты как с антикоагулянтным, так и с антиагрегантным механизмом действия.

У всех пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты, было отмечено снижение генерации тромбина, что свидетельствует об эффективности данных препаратов. При этом прием ривароксабана даже в низких дозах значительно снижал коагуляционный потенциал. Исследование функциональной активности тромбоцитов продемонстрировало, что ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан) не оказывают существенного влияния на динамическую функцию тромбоцитов. Снижение их активации достигается только при назначении препаратов с антиагрегантным действием.

На основании этих данных можно заключить, что комбинированная антитромботическая терапия, сочетающая антиагрегант и антикоагулянт, показана пациентам с совокупностью клинических показаний и лабораторно подтверждённым повышением функциональной активности тромбоцитов. Данный подход позволяет стабилизировать тромбоцитарную активность на оптимальном уровне и снизить риск тромботических осложнений. Учитывая известный риск геморрагических осложнений при двойной терапии, необходим динамический контроль показателей агрегации тромбоцитов для оценки функционального состояния гемостаза.

Целесообразность данной стратегии была убедительно продемонстрирована в исследовании COMPASS. Применение комбинации ривароксабана (2,5 мг два раза в день) и ацетилсалициловой кислоты (100 мг один раз в день) обеспечивало значимое снижение риска ишемических событий: риск больших ампутаций уменьшался на 70%, а риск острой ишемии конечности – на 44%. При этом комбинированная терапия ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений (ОР 1,7; 95% ДИ 1,40–2,05; $p < 0,001$). Абсолютная частота таких событий оставалась невысокой (3%), а частота фатальных и внутричерепных кровоизлияний в группах сравнения была сопоставимой. На сегодняшний день ривароксабан является единственным пероральным антикоагулянтом, прошедшим клинические испытания и рекомендованным для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с заболеваниями периферических артерий [1].

На основании полученных лабораторных и клинических данных нами был предложен алгоритм лабораторного исследования системы гемостаза и динамического наблюдения за пациентами с ТОЗАНК, с изменением схем консервативной терапии, активным включением оперативного лечения, в зависимости от клинической ситуации и степени активации системы гемостаза. Данный комплексный и персонализированный алгоритм, объединяющий генетический и лабораторный скрининг, оптимизацию хирургической техники и динамический мониторинг с гибкой коррекцией терапии, способствует снижению риска тромботических осложнений и улучшению клинических исходов у пациентов с ТОЗАНК, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей отмечается выраженная дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением уровня гомоцистеина, активности и содержания фактора Виллебранда. Прогностически значимыми критериями для оценки риска возникновения тромботических осложнений у пациентов, планируемых к операциям на артериях нижних конечностей, являются мутация FII 20210G/A и комбинация полиморфизмов MTHFR 677C/T, FGB 455G/A.
2. Тест генерации тромбина позволяет оценить влияние оперативных вмешательств на гемостатический потенциал крови у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей: после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей наблюдается не только значительное увеличение генерации тромбина, но и снижение чувствительности к тромбомодулину, свидетельствующее о дисбалансе в системе протеина C на фоне наличия обширной зоны сосудистой реконструкции или сосудистого трансплантата.
3. Гемостатический потенциал крови у пациентов с заболеваниями нижних конечностей является важным фактором при подборе антитромботической терапии и разработке профилактических мероприятий. Использование теста генерации тромбина в сочетании с оценкой активности фактора VIII, уровня фибриногена, гомоцистеина и содержания фактора Виллебранда повышает точность и предсказательную способность оценки гемостаза, что способствует более эффективному планированию оперативных вмешательств.
4. Разработан и апробирован алгоритм оценки риска развития осложнений тромбоблитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, позволяющий выявить пациентов с высокой вероятностью прогрессирования заболевания или повторных тромбозов, что способствует индивидуализированному подходу к терапии и прогнозу эффективности антитромботической терапии, повышая успех реконструктивных вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тромбоблитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в качестве маркеров повышенного риска развития тромбоза зоны реконструкции рекомендуется проводить комплексную оценку маркеров наследственной и приобретённой тромбофилии (активность фVIII, фВ, АГ фВ фибриноген, ГЦ, мутация FII G20210A, полиморфизм MTHFR 677C/T, полиморфизм FGB 455G/A). Такой подход к прогнозированию позволяет своевременно инициировать профилактические меры, направленные на улучшение послеоперационных исходов.
2. Для прогнозирования риска тромботической окклюзии после операций на артериях нижних конечностей рекомендуется проводить расширенное исследование показателей гемостаза в периоперационном периоде. Выявление нарушений гемостаза позволяет своевременно скорректировать терапию, снизить риск тромбообразования и повысить эффективность хирургического лечения.
3. Использование разработанного алгоритма прогнозирования риска тромбоза, основанного на клинико-лабораторных предикторах, позволяет персонализировать профилактические меры и антикоагулянтную терапию. Такой подход способствует оптимальному выбору методов оперативного вмешательства и профилактики тромбозов у пациентов с заболеваниями нижних конечностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты настоящего исследования могут служить основой для дальнейшего изучения состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Полученные данные позволяют оптимизировать алгоритмы лабораторной диагностики и разработать эффективные методы профилактики тромботических осложнений у данной категории больных.

Актуальными направлениями для дальнейшего изучения являются:

1. Переход от оценки нескольких показателей к использованию алгоритмов, объединяющих данные анамнеза, физикального осмотра, лабораторных исследований и результатов инструментальной диагностики.
2. Возможность использования глобальных тестов для оценки состояния системы гемостаза и мониторинга эффективности антитромботической терапии у пациентов с заболеваниями периферических артерий.
3. Разработка прогностических моделей стратификации пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска. Это позволит индивидуально подбирать интенсивность антитромботической и определять объем реваскуляризирующего вмешательства.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДФ	– аденозиндифосфорная кислота
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АТ	– антитромбин
АГ фВ	– антиген (уровень) фактора Виллебранда
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЦ	– гомоцистеин
ГГЦ	– гипергомоцистеинемия
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЗАНК	– заболевания артерий нижних конечностей
ЗБА	– задняя большеберцовая артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КИНК	– критическая ишемия нижних конечностей
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МА	– максимальная амплитуда
МНО	– международное нормализованное отношение
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПБА	– передняя большеберцовая артерия
ПТ	– протромбин
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты
ПХ	– перемежающаяся хромота
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГТ	– тест генерации тромбина

ТОЗАНК	– тромбоблитерирующие заболевания артерий нижних конечностей
ТМ	– тромбомодулин
ТФ	– тканевой фактор
УЗДС	– ультразвуковое дуплексное сканирование
фВ	– фактор фон Виллебранда
ФГ	– фибриноген
фVIII	– фактор VIII
фIX	– фактор IX
фХа	– фактор Ха
фXIII	– фактор XIII
ХАН	– хроническая артериальная недостаточность
ХС-ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-ЛПВП	– холестерина липопротеинов высокой плотности
ETP	– эндогенный потенциал тромбина
Me	– медиана
PC	– протеин C
PS	– протеин S

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин, Р.С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей /Р.С. Акчурин, Б.Г. Алесян, Т.В. Апханова [и др.]. – Москва: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2019. – 89 с.
2. Акчурин, Р.С. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2023 г / Акчурин, Р.С., А.А. Карпенко, О.С. Осипова [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. – 2024. – Т. 30, № S. – С. 1-60.
3. Андрейчук, К.А. Антитромботическая терапия у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: достаточно ли монотерапии аспирином? / К.А. Андрейчук, Г.Ю. Сокуренок // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 28, № 3. – С. 143-151.
4. Андрияшкин, В.В. Сосудистая хирургия: национальное руководство: краткое издание / В.В. Андрияшкин, А.С. Азарян, Д.Г. Ахаладзе [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. – 464 с. – ISBN 978-5-9704-3441-3.
5. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Аронов Д.М., Лупанов В.П. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – Т. 1, №2. – С. 48-56.
6. Баркаган, З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А. П. Момот. – Москва : ООО "Медико-технологическое предприятие "Ньюдиамед", 1999. – 224 с. – ISBN 5-88107-024-0.
7. Бессмельцев, С.С. Федеральное руководство по гематологии. / С.С. Бессмельцев, И.М. Бархатов, Э.Г. Бойченко [и др.]. – Москва: СИМК, 2024; – 664 С. – ISBN 978-5-91894-117-1.
8. Бойцов, С.А. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №3. – С. 82–86.
9. Бокерия, Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия - 2024: Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Е.Б. Милюевская, В.В.

Прянишников. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава РФ (Москва), 2025. – 410 с. – ISBN 978-5-7982-0478-6.

10. Винокуров, И.А. Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19 / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 2021– 2932.

11. Власова, Т. И. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние / Т.И. Власова, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 2(82). – С. 4–15.

12. Казаков, Ю.И. Антитромботическая терапия после шунтирования ниже паховой связки / Ю.И. Казаков, И.Б. Лукин, Н.Ю. Соколова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 13-19.

13. Калинин, Р.Е. Показатели системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 29-33.

14. Калинин, Р.Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, №3. – С. 17-22.

15. Каландаров, Р.С. Распределение групповых антигенов эритроцитов на Земном шаре (обзор литературы) / Р.С. Каландаров, Л.Е. Давыдова, С.И. Донсков // Вестник службы крови России. – 2012 – №4. – С. 58 – 62.

16. Покровский, А.В. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин, А.Ф. Харазов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 102-110.

17. Комиссаров, К.А. Диагностика протромботических состояний у пациентов с наследственными дефицитами факторов свертывания крови / К.А. Комиссаров, О.В.

Солдатенкова, В.В. Бураков [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2024. – Т. 25, № 2. – С. 582-595.

18. Кубова, М.Ч. Факторы риска развития тромбоза шунтов у больных ишемической болезнью сердца в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования / М.Ч. Кубова, Н.И. Булаева, Е.В. Рузина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 180-193. – DOI 10.24022/1997-3187-2021-15-2-180-193.

19. Кузакбирдиева, О.Х. Влияние инфузионного антигипоксического раствора "Конфумин" на коагуляционные показатели у пациентов при лечении хронической ишемии нижних конечностей / О.Х. Кузакбирдиева, В.Е. Солдатенков, А.В. Чечеткин [и др.] // Трансфузиология. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 258-270.

20. Кузнецов, В.В. Диагностика тромбофилий в практике сосудистого хирурга / Кузнецов В.В., Михайлова Н.И. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2019. – Т.3, №28. –С. 12– 34.

21. Лебедев, В.А. Тромбоэмболические осложнения при заболеваниях периферических артерий: современные подходы к диагностике и лечению / Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, №1. – С. 12–19. DOI: 10.18821/2223-2134-2020-26-1-12-19.

22. Момот, А.П. Состояние тромботической готовности и ее возможная роль в реализации тромбообразования при тромбофилии и/или наличии факторов тромбогенного риска / А. П. Момот, М. И. Неймарк, Д. В. Федоров [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2025. – № 2. – С. 11-21. – DOI 10.25555/THR.2025.2.1137.

23. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко [и др.]. – Москва: Издательство "Знание-М", 2022. – 146 с. – ISBN 978-5-00187-379-2.

24. Петриков, А.С. Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне пролонгированной антитромботической терапии и содержание D-димеров, С-реактивного белка и гомоцистеина / Петриков А.С., Дудин Д.В., Дронов С.В. [и др.] // Флебология. – 2020. – Т.14, №3. – С. 196-204.

25. Покровский, А.В. Эндотелиальная дисфункция как маркер осложнений в сосудистой хирургии / А.В. Покровский, В.А. Кульбак, Е.Е. Федоров // Высokотехнологическая медицина. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 12-20.
26. Ройтман, Е.В. Эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов и реологические свойства крови у курильщиков / Е. В. Ройтман, А. А. Раскуражев, О. В. Лагода [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 2. – С. 13-22.
27. Рукавицын, О.А. Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика: Национальное руководство / О.А. Рукавицын, С.В. Игнатьев, А.Г. Румянцев [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 944 с. – ISBN 978-5-9704-8497-5.
28. Рукавицын, О.А. Гематология: национальное руководство / О.А. Рукавицын, В.Ю. Удальева, Т.А. Агеева [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 916 с. – ISBN 978-5-9704-8188-2.
29. Сергиенко, И.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. – Москва: ООО "ПатиСС", 2017. – 140 с. – ISBN 978-5-903630-88-2.
30. Сергиенко, И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ООО ПатиСС, 2018. – 242 с. – ISBN 978-5-903630-88-2.
31. Шевченко, А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза / А.С. Шевченко, В.А. Ахмедов, А.С. Исаева // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т3, №2. – С. 57-62
32. Aboyans, V. Editor's Choice - 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / Aboyans, J.B. Ricco, Bartelink M.E.L. [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2018. – Vol. 55, №3. – P. 305-368.
33. Adam, S.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. / S.S. Adam, N.S. Key, C.S. Greenberg // Blood. – 2009. – Vol. 113, №13. – P. 2878–2887.

34. Aday, A.W. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease / A.W. Aday, K. Matsushita // *Circulation Research*. – 2021. – P. 1818-1832.
35. Akingba, A.G. Lower Extremity Bypass / A.G. Akingba, W.B. Chow, V.L. Rowe // *Surg Clin North Am*. – 2023. – Vol. 103, №4. – P. 767-778.
36. Altwayan, R. Comprehensive review of thrombophilia: pathophysiology, prevalence, risk factors, and molecular diagnosis / R. Altwayan, H. Tombuloglu, G. Alhamid, [et al.] // *Transfus Clin Biol*. – 2025. – Vol.32, №2. – P. 228-244.
37. Amarenco, P. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis / P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavallee [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2902–2909.
38. Arachchillage, D.J. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline / D.J. Arachchillage, L. Mackillop, A. Chandratheva, [et al.] // *Br J Haematol*. – 2022. – Vol. 198, №3. – P. 443-458.
39. Araujo, C.S.R. Is there a reliable association between patient-reported limb claudication and vascular imaging methods in Takayasu arteritis? / *Reumatismo*. – 2020. – Vol. 72, №2. – P. 103-110.
40. Armstrong, E.J. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease / E.J. Armstrong, J. Wu, G.D. Singh [et al.] // *J. Vasc. Surg. Elsevier BV*. – 2014. – Vol. 60, №6. – P. 1565–1571.
41. Barnes, R.W. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease / *Circulation*. – 1991. – №83. – P. 20–27.
42. Bedenis, R., et al. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis, [et al.] – 2014. – №10. – CD003748.
43. Belch, J.J.F. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial / J.J.F. Belch, J. Dormandy // *J. Vasc. Surg. Elsevier BV*. – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 825–833.
44. Blann, A.D. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease / A.D. Blann, S.K. Nadar, G.Y. Lip // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24, №24. – P. 2166–2179.

45. Brott, T.G. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotidartery stenosis / T.G. Brott, R.W. Hobson 2nd, G. Howard, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 11–23.
46. Cai, M. Temporal Trends in Incidence Rates of Lower Extremity Amputation and Associated Risk Factors Among Patients Using Veterans Health Administration Services From 2008 to 2018 / M. Cai, Ya. Xie, B. Bowe [et al.] // *JAMA Network Open.* – 2021. – Vol. 4, No. 1. – P. e2033953.
47. Cai, Y. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants combined with antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome following percutaneous coronary intervention, with or without atrial fibrillation: A systematic review and network meta-analysis / Y. Cai, C. Zhai, L. Shen, S. Xu // *Kardiol Pol.* – 2025. – Vol. 83, №6. – P. 678-687.
48. Campello, E. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis / E. Campello, C. Bulato, L. Spiezia [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2021. – Vol. 59, №7. – P. 1323 – 1330.
49. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet.* – 1996. – Vol. 348, №9038. – P.1329-1339.
50. Cesarman-Maus, G. Molecular mechanisms of fibrinolysis / G. Cesarman-Maus, K.A. Hajjar // *Br J Haematol.* – 2005. –Vol. 129, №3. – P. 307–321.
51. Clair, C. Association of Smoking Cessation and Weight Change with Cardiovascular Disease Among Adults with and Without Diabetes / C. Clair, Rigotti N.A., Porneala B. [et al.] // *JAMA. American Medical Association (AMA).* – 2013. – Vol. 309, № 10. – P. 1014-1021.
52. Colman, R.W. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, Fourth Edition / R.W. Colman, J. Hirsh, V. Marder [et al.] // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – 1578 pp. – ISBN 0-7817-1455-9.
53. Connelly-Smith, L. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American

- Society for Apheresis: The Ninth Special Issue / L. Connelly-Smith, C. R. Alquist, N. A. Aqui [et al.] // *Journal of Clinical Apheresis*. – 2023. – Vol. 38, No. 2. – P. 77-278.
54. Conte, M.S. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia / M.S. Conte, A.W. Bradbury, M. Kolh [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2019. – Vol. 69, №6. – P. 3-125.
55. Conway, E.M. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement // *J Thromb Haemost*. – 2015. – Vol. 13, S.1. – P. S121–S132.
56. Criqui, M.H. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / M.H. Criqui, R.L. McDermott, M.A. Allison [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – №56. – P.1506–1512.
57. Criqui, M.H. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease / M.H. Criqui, V. Aboyans // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, №9. – P. 1509–1526.
58. Dake, M.D. Durable Clinical Effectiveness with Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery CLINICAL PERSPECTIVE / M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff [et al.] // *Circulation*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2016. – Vol. 133, №15. – P. 1472–1483.
59. Drysdale, A. Modelling arterial thrombus formation in vitro / A. Drysdale, A. Zaabalawi, S. Jones // *Curr Opin Hematol*. – 2024. – Vol. 31, №1. P. 16-23.
60. Duval, S. The Contribution of Tobacco Use to High Health Care Utilization and Medical Costs in Peripheral Artery Disease / S. Duval, K.H. Long, S.S. Roy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. Elsevier BV. – 2015. – Vol. 66, №14. – P. 1566–1574.
61. Ederle, J. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial / J. Ederle, J. Dobson, R.L. Featherstone [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 985–997.
62. Eikelboom, J.W. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 38, №34. – P. 2743-2754.

63. Ergul, Y. Role of thrombophilia factors in acute systemic-pulmonary shunt obstruction / Y. Ergul, N. Kiplapinar, I.C. Tanidir [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2015. – Vol. 57, Iss. 6. – P. 1072–1077.
64. Evans, H. Critical Lower-Limb Ischemia and Arterial Thrombosis Following Intraarticular Corticosteroid Injection of the Knee / H. Evans, N. Ogunsanya, M. Yui [et al.] // *Clin J Sport Med.* – 2024. – Vol. 34, №6. – P. 624-627.
65. Esmon, C.T. The interactions between inflammation and coagulation // *Br J Haematol.* – 2005. – Vol. 131, №4. – P. 417–430.
66. Esmon, C.T. Crosstalk between inflammation and thrombosis // *Maturitas.* – 2004. – Vol. 47, № 4. – P. 305–314.
67. Estruch, R. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts / R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2018. – Vol. 378, №25. – e34.
68. Fan, Y. Potassium levels and the risk of all-cause and cardiovascular mortality among patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies / Y. Fan, M. Wu, X. Li [et al.] // *Nutrition.* – 2024. – Vol. 23, №1. – P. 1–8.
69. Fakhry, F. Endovascular revascularization versus conservative management for intermittent claudication / F. Fakhry, H.J. Fokkenrood, S. Spronk [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319, №16. – P. 1665-1676.
70. Farber, A. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia / A. Farber, M.T. Menard, M.S. Conte [et al.] // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol. 387, №25. – P. 2305-2316.
71. Finsterer, J. Risk-factor profile in severe, generalized, obliterating vascular disease / J. Finsterer, A. Dossenbach-Glaninger, W. Krugluger [et al.] // *South. Med. J.* – 2004. – Vol. 97, Iss 1. – P. 87–92.
72. Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the realization of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature.* – 1980. – №288. – P. 373-376.
73. Furie, B. Mechanisms of thrombus formation / B. Furie, B.C. Furie, A. Celi [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359, №9. – P. 938–949.

74. Garcia, D.A. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / D.A. Garcia, T.P. Baglin, J.I. Weitz [et al.] // Chest. –2012. –Vol. 141, №2.– P. 24S–43S.
75. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A.E. May [et al.] // J Clin Invest. – 2005. – Vol. 115, №12. – P. 3378–3384.
76. Genovese, E.A. Risk stratification for the development of respiratory adverse events following vascular surgery using the Society of Vascular Surgery's Vascular Quality Initiative / E. A. Genovese, L. Fish, R.A. Chaer [et al.] // J. Vasc. Surgery. – 2017. – Vol. 65, №2. – P. 459-470.
77. Gerhard-Herman, M.D. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / M.D. Gerhard-Herman, H.L. Gornik, C. Barrett [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135, №12. – P. e726-e779.
78. Ginsberg, J.S. Mortality benefit in the COMPASS trial: is it related to superior statistical power or better efficacy and safety? / J.S. Ginsberg, K. Shyamkumar, J. Hirsh [et al.] // Future Cardiol. – 2021. – Vol. 17, №1. – P. 175-182
79. Goldstein, J.L. Advances in Stroke 2017 / J.L. Goldstein, J. Bernhardt, R.D. Zorowitz [et al.] // Stroke. – 2018. – Vol. 49, №5. – P. e174-e199.
80. Gómez-Outes, A. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated with Direct Oral Anticoagulants / A. Gómez-Outes, P. Alcubilla, G. Calvo-Rojas [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77, №24. – P. 2987–3001.
81. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // Eur Heart J. – 2007. – №28. – P. 2375–2414.
82. Greenberg, S.M. 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline from the American Heart Association/American

- Stroke Association / S.M. Greenberg, W.C. Ziai, C. Cordonnier [et al.] // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53, No. 7. – P. e282-e361.
83. Halvorsen, S. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese [et al.] // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43, №39. –P. 3826–3924.
84. Han, X. Acute lower extremity arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome in adults: case series and literature review / X. Han, P. Zhao, Z. Wang [et al.] // *BMC nephrology*. – 2023. – Vol. 24, №1. – 318p.
85. Hansson, G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A. Hermansson // *Nat Immunol*. – 2011. – Vol. 12, №3. – P. 204–212.
86. Hemker, H.C. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance / H.C. Hemker, R. Al Dieri, S. Béguin [et al.] // *Current Opinion in Hematology* – 2004. – Vol. 11. – P. 170-175.
87. Hirsch, A.T. et al. A call to action: women and peripheral artery disease: a scientific statement from the American Heart Association / A.T. Hirsch, M.A. Allison, A.S. Gomes [et al.] // *Circulation*. – 2012. – №125. – P.1449-1472.
88. Hoel, A.W. Variation in smoking cessation after vascular operations / A.W. Hoel, B.W. Nolan, P.P. Goodney [et al.] // *J. Vasc. Surg. Elsevier BV*. – 2013. – Vol. 57, №5. – P.1338–1344.
89. Howard, D.P. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention / D.P. Howard, A. Banerjee, J.F. Fairhead [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132, №19. – P.1805-1815.
90. Huang, Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Huang, W. Li, L. Dong et al. // *J Atheroscler Thromb*. – 2013. – №20. P. 108–121.
91. Ichihashi, S. Clinical Impact of Stent Graft Thrombosis in Femoropopliteal Arterial Lesions / S. Ichihashi, M. Takahara, O. Iida [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2021. – Vol. 14, №10. – P. 1137–1147.

92. Jori, E.M. Current Practice and Clinical Utility of Thrombophilia Testing in Hospitalized Patients with Acute Ischemic Stroke / E.M. Jori, K.D. Martin, L.J. Taylor, [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 29, №11. – P. 95–110.
93. Kearon, C. Long-term treatment of venous thromboembolism / C. Kearon, S.R. Kahn // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, №5. – P. 317-325.
94. Karpenko, A.A. Fibrin Sealant TISSEEL Lyo as a haemostatic agent in vascular surgery: Results of randomized, controlled, patient-blinded, multicentre clinical study in the Russian population / A.A. Karpenko, A.V. Cheban, A.A. Rabtsun [et al.] // *Sci Prog.* – 2023. – Vol. 106, №3. – P. 68504231182834.
95. Koelemay, M.J. Editor's Choice – Randomised Clinical Trial of Supervised Exercise Therapy vs. Endovascular Revascularisation for Intermittent Claudication Caused by Iliac Artery Obstruction: The SUPER study / M.J. Koelemay, N.S. van Reijen, S. van Dieren [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2022. – Vol. 63, No. 3. – P. 421-429.
96. Kovacs, M.J. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial / M.J. Kovacs, P.S. Wells, D.R. Anderson [et al.] // *BMJ.* – 2021. – №373. – P. 1205.
97. Krittanawong, C. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health / C. Krittanawong, A. Gea, M. Ruiz-Canela et al. // *Circ Res.* – 2019. – Vol. 124, №5. – P. 779-798.
98. Lamperti, M. Preoperative assessment of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care / M. Lamperti, C.S. Romero, F. Guarracino [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2025. – Vol. 42, №1. – P. 1–35.
99. Lasnier, E. Evaluation of the clinical chemistry analyser Olympus AU400 / E. Lasnier, N. Mario, M.C. Boque [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2000. – Vol. 38, №10. – P. 1043-1049.
100. Laukkanen, J. Genes involved in atherosclerosis / J. Laukkanen, S. Yla-Herttuala // *Exp Nephrol.* – 2002. – №10. – P. 150–163.

101. Libby, P. Targeting inflammation in atherosclerosis: from experimental insights to the clinic / *Nat Rev Drug Discov.* – 2017. – Vol. 16, №3. – P. 179–196.
102. Libby, P. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans / P. Libby, A.H. Lichtman, G.K. Hansson // *Immunity.* – 2013. – Vol. 38, №6. – P. 1092–1104.
103. Liew, A. Endovascular versus surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia / A. Liew, T.F. O'Donnell, V.I. Patel [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2020. – Vol. 59, №3. – P. 404–411.
104. Lusis, A.J. Genetics of atherosclerosis / A.J. Lusis, R. Mar, P. Pajukanta // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2004. – №5. – P. 189–218.
105. Mach, F. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 41, №1. – P. 111–188.
106. Manchikanti, L. Perioperative Management of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients Undergoing Interventional Techniques: 2024 Updated Guidelines from the American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) / L. Manchikanti, M.R. Sanapati, D. Nampiaparampil [et al.] // *Pain Physician.* – 2024. – Vol. 27, S6. – S1–S94.
107. Marongiu, F. Do we need more guidance on thrombophilia testing? Challenges and special considerations / F. Marongiu, M.F. Ruberto, S. Marongiu [et al.] // *Expert Rev Hematol.* – 2024. – Vol. 17, №1–3. – P. 27–37.
108. Martin, K.A. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation / K.A. Martin, J. Beyer-Westendorf, B.L. Davidson // *J Thromb Haemost.* – 2021. – Vol. 19, №8. – P. 1874–1882.
109. Marrett, E. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey / E. Marrett, M. DiBonaventura, Q. Zhang [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2013. – №11. – P. 168–175.
110. Meade, T. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomized controlled trial / T. Meade, R. Zuhrie, C. Cook // *BMJ.* – 2002. – P. 325–1139.

111. Middeldorp, S. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing / S. Middeldorp, R. Nieuwlaat, L. Baumann Kreuziger [et al.] // *Blood Adv.* – 2023. – Vol. 7, №22. – P. 7101-7138.
112. Mikhailidis, D.P. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis / D.P. Mikhailidis, M. Banach, M. Rizzo [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2014. – Vol. 20, № 36. – P. 6050–6060.
113. Monroe, D.M. What does it take to make the perfect clot? / D.M. Monroe, M. Hoffman // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – Vol. 26, №1. – P. 41–48.
114. Murphy, S.A. Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT Trial / S.A. Murphy, C.P. Cannon, M.A. Blazing [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P.353–361.
115. Nissen, S. E. Effect of very high–intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the Asteroid trial / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, L. Sipahi [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, №13. – P. 556–1565.
116. Norgren, L. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy [et al.] // *J. Vasc. Surg.* Elsevier BV. – 2007. –Vol. 45, № 1. – P. S5–S67.
117. Olinic, D.M. Comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / D.M. Olinic, M. Spinu, M.A. Olinic // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2224–2260.
118. Ozbeyaz, N.B. Platelet-hemoglobin ratio predicts amputation in patients with below-knee peripheral arterial disease / N.B. Ozbeyaz, G. Gokalp, E. Algul [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2022. – Vol. 22, №1. – P. 330–337.
119. Pandor, A. Risk assessment models for venous thromboembolism in hospitalised adult patients: a systematic review / A. Pandor, M. Tonkins, S. Goodacre [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, №7. – e045672.
120. Pickett, C.A. Carotid bruits as a prognostic indicator of cardiovascular death and myocardial infarction: a meta-analysis / C.A. Pickett, J.L. Jackson, B.A. Hemann // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P.1587–1594.

121. Piepoli, M.F. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381.
122. Popplewell, M.A. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* Springer Nature. – 2016. – Vol. 17, № 1.
123. Pujades-Rodriguez, M. 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 / M. Pujades-Rodriguez, J. George, A.D. Shah [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* Oxford University Press (OUP). – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 129–141.
124. Ramacciotti, E. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / E. Ramacciotti, L.B. Agati, D. Calderaro [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399. – № 10319. – P. 50–59.
125. Reyes-Soffer, G. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association / G. Reyes-Soffer, H. N. Ginsberg, L. Berglund [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2022. – Vol. 42, No. 1. – P. E48–E60.
126. Richardson, R. Retrospective characterization of canine coagulopathies using the turbidimetric ACL-TOP 300 analyzer (2014-2015): Forty-seven dogs / R. Richardson, J.M. Todd, L.C. Sharkey [et al.] // *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* – 2018. – Vol. 28, №6. – P. 551-558.

127. Ridker, P.M. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377, №12. – P.1119–1131.
128. Ridker, P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118, № 1. – P. 145–156.
129. Ronco, C. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art / C. Ronco, R. Bellomo // *Critical Care.* – 2022. – Vol. 26, No. 1. – P. 1-12.
130. Rosendaal, F.R. Genetics of venous thrombosis / F.R. Rosendaal, P.H. Reitsma // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 301–304.
131. Ruiz-Canela, M. Dietary polyphenols, Mediterranean diet, prediabetes, and type 2 diabetes / M. Ruiz-Canela, M.A. Martínez-González, R. Estruch // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, №3. – 679 p.
132. Rutherford, R.B. Vascular surgery / R.B. Rutherford. – 6th ed. – Denver, 2005. – P. 193-380.
133. Ryden, L. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, P.J. Grant, S.D. Anker [et al.] // *Eur Heart J* 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087.
134. Sambruk, Dzh. Molecular Cloning: A Laboratory Manual / Dzh. Sambruk, D.V. Rassel. – Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001. – 1626 s.
135. Samama, C.M. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update / C.M.Samama, A. Afshari, L. Grønlykke [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2024. – Vol. 41, №8. – P. 549–626.
136. Schlesselman, J.J. Case-control studies: design, conduct, analysis / J.J. Schlesselman; with contributions by P.D. Stolley. – New York: Oxford University Press, 1982. – 354 p.

137. Selvarajah, S. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery // *J. Vasc. Surg. Elsevier BV.* – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 1308–1314.
138. Sharp, L. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review / L. Sharp, J. Little // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159, Iss. 5. – P. 423–443.
139. Sheweita, S.A. Role of genetic changes in the progression of cardiovascular diseases / S.A. Sheweita, H. Baghdadi, A.R. Allam // *Int. J. Biomed. Sci.* – 2011. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 238–248.
140. Staessen, J.A. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial / J.A. Staessen, L. Thijs, J. Gasowski, H. Cells // *Am J Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 20R–22R.
141. Schünemann, H.J. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients / H.J. Schünemann, M. Cushman, A.E. Burnett [et al.] // *Blood Adv.* – 2018. – Vol. 2, №22. – P. 3198-3225.
142. Smith, N.L. Genetic Polymorphisms Associated with Venous Thrombosis / N.L. Smith, L.A. Hindorff, S.R. Heckbert // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8, №5. – P. 1056–1064.
143. Steg, P.G. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P.G. Steg, D.L. Bhatt, P.W. Wilson [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297, №11. – P.1197–1206.
144. Takemoto, K. Aortic Artery Thrombosis Associated with Inherited Thrombophilia / K. Takemoto, K. Atagi // *Intern Med.* – 2023. – Vol. 62, №10. – P.1565-1566.
145. Tolstrup, J.S. Smoking and Risk of Coronary Heart Disease in Younger, Middle-Aged, and Older Adults // *Am. J. Public Health. American Public Health Association.* – 2014. – Vol. 104, № 1. – P. 96–102.
146. Tomerak, S. Systemic inflammation in COVID-19 patients may induce various types of venous and arterial thrombosis: A systematic review / S. Tomerak, S. Khan, M. Almasri [et al.] // *Scand J Immunol.* – 2021. – Vol. 94, №5. – e13097.

147. Toth, S. A meta-analysis and systematic review of venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing vascular surgery procedures. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord.* – 2020. – Vol. 8, №5. – P. 869-881.
148. Trampuš-Bakija A. Platelet lumiaggregation testing: Reference intervals and the effect of acetylsalicylic acid in healthy adults / A. Trampuš-Bakija, J. Jazbec, B. Faganel-Kotnik // *J Med Biochem.* – 2020. – Vol. 39, №4. – P. 422-427.
149. Vautier, M. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis / M. Vautier, A. Dupont, H. De Boysson [et al.] // *Journal of Autoimmunity.* – 2020. – Vol. 108. – P. 102419.
150. Virchow, R.L.K. *Gesammelte Abhandlung zur Wissenschaftlichen Medizin* / R.L.K. Virchow // Meidinger Sohn end Co. – 1856. – P. 496–1497.
151. Wang, X. Molecular imaging of arterial and venous thrombosis / X. Wang, M. Ziegler, J.D. McFadyen, K. Peter // *British journal of pharmacology.* – 2021. – Vol. 178, №21. – P. 4246–4269.
152. Warner, D.L. Duplex ultrasound and clinical outcomes of medical management of pediatric lower extremity arterial thrombosis / D.L. Warner, S. Summers, T. Repella [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2022. – Vol. 76, №3. – P. 830-836.
153. Weitz, J.I. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism / J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins [et al.] // *N Engl J Med.* 2017. – Vol. 376, №13. P. 1211-1222.
154. Westin, G.G. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / G.G. Westin, E.J. Armstrong, H. Bang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 682–690.
155. Ye, Z. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66.155 cases and 91.307 controls / Z. Ye, E.H. Liu, J.P. Higgins [et al.] // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367, N9511. – P. 651–658.
156. Zhang, Y. Long-term outcomes of endovascular versus open repair for abdominal aortic aneurysm / Y. Zhang, J. Zhang, H. Cao [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2020. – Vol. 72, №4. – P. 1173-1183.