

*На правах рукописи*

**КЛИМЕНТОВА ЭММА АНАТОЛЬЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ ФАКТОРОВ ВНУТРЕННЕГО ПУТИ  
СВЕРТЫВАНИЯ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ТРОМБОТИЧЕСКИЕ  
ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ**

14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Аракелян Валерий Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения хирургии артериальной патологии Института коронарной и сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Казаков Юрий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_2018 года в «\_\_» часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.052.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70) и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Матвеев Сергей Анатольевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. По данным разных источников заболеваемость облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) составляет 2-10% от общей численности населения, достигая 15-20% у лиц старше 70 лет [А. Dua et al., 2016].

Наибольшего эффекта у пациентов с ОААНК позволяет достигнуть хирургическое лечение, которое обеспечивает реваскуляризирующий эффект, но не устраняет основную причину заболевания [Л.А. Бокерия и др., 2013]. Результаты реваскуляризирующих сосудистых операций впечатляют, однако проблема послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной. В течение 5 лет до 40 % протезов перестают функционировать. Одними из наиболее распространенных осложнений являются тромбозы [А. В. Гавриленко и др., 2016].

Сегодня на первый план выходит изучение взаимосвязи между активностью основных факторов системы гемостаза и тромботических осложнений [А.В. Казанцев, 2011]. Влияние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на процессы тромбообразования у пациентов с ОААНК широко освещены и исследованы, что способствовало внедрению разнообразных антитромботических препаратов в ангиологию и сосудистую хирургию [D.J. Adam et al., 2001]. Связь внутреннего пути каскада коагуляции с позиций тромботических осложнений у пациентов с указанной патологией изучена недостаточно, результаты проведенных исследований противоречивы. К основным факторам внутреннего пути свертывания относятся VIII, IX, XI [S. De Maat et al., 2014].

Исследования показали, что повышенная концентрация протеаз внутреннего пути свертывания крови, особенно факторов VIII, IX и XI ассоциируется с развитием венозных тромбоэмболических осложнений, об

их связи с артериальным тромбозом складывается неопределенное мнение [P.V. Jenkins et al., 2012 ].

Не менее важную роль в развитии тромбоза играют гемостатические маркеры дисфункции эндотелия (ДЭ). Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия были посвящены изучению ДЭ с позиций выработки метаболитов оксида азота (II) (NO), про- и противовоспалительных медиаторов, оценке активности тромбоцитов, в то время как роль гемостатических маркеров ДЭ, а также их взаимосвязь с факторами внутреннего каскада коагуляции остается до конца неизученной у больных с атеросклерозом [Р.Е. Калинин и др., 2014]. Во время оперативного вмешательства происходит неизбежное травмирование эндотелия, приводящее к его дисфункции. К основным маркерам ДЭ, непосредственным образом, участвующим в гемостазе, относятся метаболиты оксида азота (II), тканевой активатор плазминогена, фактор Виллебранда (ФВ), ингибитор активатора плазминогена – 1 (ПАИ-1) [Н.И. Булаева, 2013].

Некоторые работы были посвящены изучению факторов внутреннего пути коагуляции и гемостатических маркеров ДЭ на фоне артериальной патологии в целом. Определенные полиморфизмы генов, ответственных за синтез протеаз внутреннего пути свертывания, ассоциированы с развитием атеротромботических осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, инфаркт миокарда [В.М. Gouse, 2014]. Изменения гемостатических маркеров ДЭ в послеоперационном периоде – повышение ФВ, ПАИ-1 при дефиците протеина С – могут играть роль в развитии тромботических осложнений [О. Aquol et al., 2016].

Полученные данные об участии факторов внутреннего пути свертывания и маркеров ДЭ помогут выявить новые предикторы тромботических осложнений и дать представление о тактике ведения пациентов с ОААНК путем определения активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции.

**Цель исследования:** улучшение тактики ведения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путем определения активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции.

### **Задачи исследования**

1. Оценка уровня факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

2. Выявление корреляционной связи между уровнем факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативных вмешательств, либо на фоне консервативного лечения.

3. Определение влияния исследуемых показателей на прогрессирование атеросклеротического процесса и развитие осложнений, таких как рестеноз и тромбоз зоны реконструкции.

### **Научная новизна**

1. Впервые у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и через 3 месяца после проведения оперативного вмешательства были определены специфические гемостатические маркеры, такие как фактор Виллебранда, активность VIII, IX, XI факторов внутреннего пути свертывания и естественный антикоагулянт – протеин С.

2. Проведено сопоставления результатов лабораторных и клинических исследований с позиции развития рестеноза зоны реконструкции, прогрессирования атеросклеротического поражения, тромботических осложнений включающих тромбозы артерий конечностей, инфаркт миокарда.

### **Научно-практическая значимость работы**

1. Результаты проведенного исследования позволяют выявить новые маркеры в прогнозировании развития рестеноза зоны реконструкции,

прогрессирования атеросклероза и тромботических осложнений путем анализа активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия.

2. Показана перспективность оценки факторов внутреннего каскада коагуляции и маркеров функционального состояния эндотелия в разработке алгоритма ведения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в периоперационном периоде.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Эндоваскулярные операции оказывают существенное воздействие на систему гемостаза, по выраженности не уступающее открытым артериальным реконструкциям.

2. Прогнозирование развитие рестеноза зоны реконструкции, прогрессирования атеросклеротического поражения и тромботических осложнений необходимо осуществлять путем анализа факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия.

3. Оценка факторов внутреннего каскада и функционального состояния эндотелия должна быть использована в разработке алгоритма ведения пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в периоперационном периоде.

### **Внедрение результатов исследования**

#### **в практику и учебный процесс**

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областной клинической больницы», в учебную работу кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

#### **Апробация работы**

Основные результаты доложены и обсуждены на XXIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), XXXIII

Международной конференции Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов (Сочи, 2017), VI Ежегодной ассамблее Евро-Азиатской Ассоциации ангиологов и сосудистых хирургов «Настоящее и будущее сосудистой хирургии и ангиологии» (Москва, 2018), 10-ой Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (ВГМУ, 2018), XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018), IX Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Санкт-Петербург, 2018).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 118 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками и диаграммами, 12 таблицами. Список литературы содержит 68 отечественных и 137 зарубежных публикаций.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационная работа выполнена в рамках гранта Европейского общества сосудистых хирургов — European Society for Vascular Surgery Research Grant 2016: Impact of intrinsic coagulation pathway factors activity and hemostatic markers of endothelial dysfunction on thrombotic complications in

patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. По дизайну исследование организовано как проспективное, в параллельных группах пациентов.

В исследование было включено 120 пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей IIБ-III стадиями заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна. В исследовании приняло участие 104 мужчин (86.7%), 16 женщин (13.3%). Средний возраст составил  $61.9 \pm 8.3$  года. Все пациенты были разделены на 3 группы.

Группа А: 40 пациентов, которым выполнены открытые вмешательства на артериях аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов.

Группа В: 40 пациентов, которым выполнены эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов.

Группа С: 40 пациентов (группа контроля), которые проходили консервативное лечение.

Для установления референтных значений уровня метаболитов NO исследовалась кровь у 40 здоровых добровольцев.

Критерии включения в исследование: мужчины или женщины старше 40 лет; наличие заболевания периферических артерий атеросклеротического генеза.

Критерии исключения: мужчин или женщин младше 40 лет; хроническая ишемия нижних конечностей другой этиологии (болезнь Бюргера, аортоартериит и т. д.), активный рак или период ремиссии менее 5 лет; декомпенсированный сахарный диабет; беременность или кормление грудью у женщин.

Первичными конечными точками были развитие тромботических осложнений у включенных в исследование пациентов. В качестве вторичных конечных точек - сохранность конечности у пациента или его смерть.

Объем консервативной терапии у пациентов группы С включал гиполипидемические средства, дезагреганты, препараты, улучшающие реологию крови. Необходимо отметить, что в группу А вошли пациенты,



оперированные только с использованием синтетических протезов. В послеоперационном периоде пациенты получали антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином (НФГ) под контролем АЧТВ совместно с антиангрегантным препаратом (клопидогрел либо препараты ацетилсалициловой кислоты) в течение 3-5 дней с последующим переходом на двойную антиангрегантную терапию.

Из показателей гемостаза были проанализированы следующие факторы: VIII, IX, XI внутреннего каскада свертывания, фактор Виллебранда (ФВ), метаболиты оксида азота (II) (NO), протеин С. Исследуемые образцы периферической венозной крови были взяты от пациентов в группах А и В исходно и через 3 месяца после оперативного вмешательства; а у пациентов в группе С только при включении в исследование.

Пациенты всех 3 групп через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства подвергались общему осмотру, измерению лодыжечно-плечевого индекса и ультразвуковому дуплексному сканированию сосудов (УЗДС) конечностей артерий нижних конечностей для оценки тромботических осложнений, проходимости шунтов и прогрессирования заболевания.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel, STATISTICA 10.0. Анализ данных проводили на соответствие распределения значений исследуемого признака закону нормального распределения. Для оценки нормальности распределения выборки использовался критерий Шапиро-Уилка. В связи с отклонением от нормального распределения для дальнейшего анализа использовались непараметрические тесты, данные были представлены в виде медианы и квартилей: для оценки статистических различий между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок – критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ был проведен на основании использования

коэффициента Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов группы А наблюдалось исходное увеличение активности ФВ в 4 раза по сравнению с нормой. Повышение активности VIII, IX, XI факторов при нормальном уровне ПрС и сниженном NO.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX и XI факторов на фоне снижения NO и ПрС. Прирост для ФВ составил 100%, для VIII фактора 24.8%, для IX фактора 9.8%, XI фактора 10.1%, NO снизился на 40%, ПрС 2% (таблица 1). Статистически значимые изменения были получены только для VIII фактора ( $p=0.0002$ ), NO ( $p=0.012$ ).

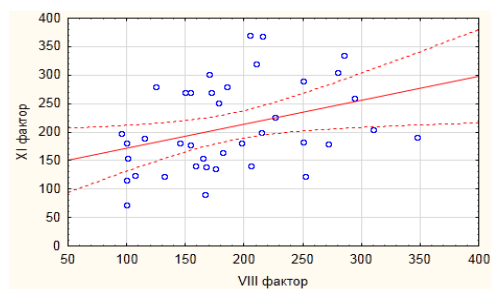
Таблица 1

Количественные значения активности показателей факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов группы А

Показатели		ПрС (%)	ФВ (%)	VIII фактор (%)	IX фактор (%)	XI фактор (%)	NO (мкМ/мл)
Норма		70-130	70-150	70 -150	70-150	70-130	72-80
Значения до операции	Медиана	92	600	175	222	189	60
	Нижняя-Квартиль	85	300	145	151	141	37
	Верхняя-Квартиль	100	1200	226	275	270	81
Значения через 3 месяца после операции	Медиана	90	1200	233*	246	208	43*
	Нижняя-Квартиль	83	300	179	158	118	34
	Верхняя-Квартиль	96	1200	294	284	287	67.7

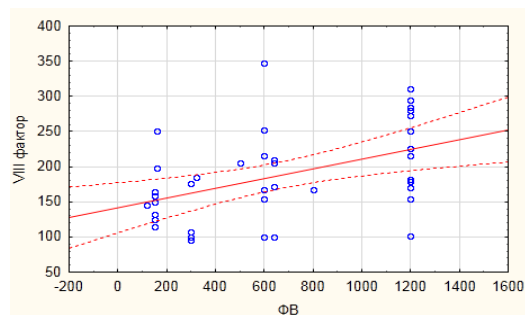
Примечание: \* - значимое отличие показателей между группами ( $p < 0.05$ )

По результатам исследования выявлены корреляционные связи между активностью исследуемых показателей. До операции определялась средняя корреляция между активностью VIII и XI факторов ( $r=+0.418$ ), IX и XI факторов ( $r=+0.517$ ), ФВ и VIII факторов ( $r=+0.483$ , рис. 1).



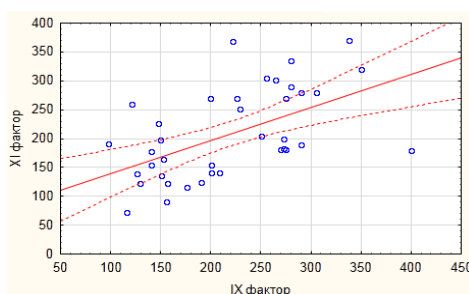
VIII и XI фактор

$$r=+0.418$$



VIII фактор и ФВ

$$r=+0.483$$



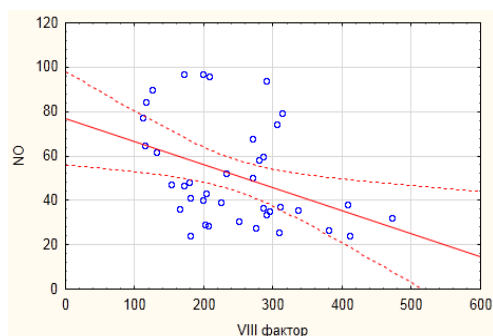
IX и XI фактор

$$r=+0.517$$

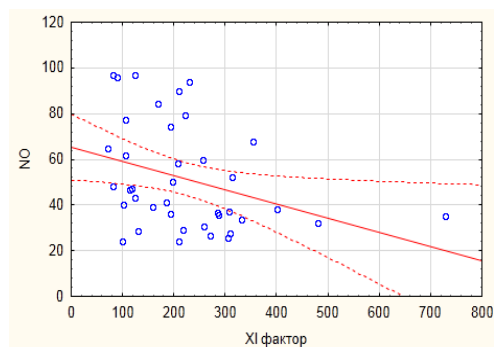
Рис.1. Корреляционный анализ:  $r$  – коэффициент корреляции.

Взаимосвязи между ФВ, VIII, IX, XI факторами до операции

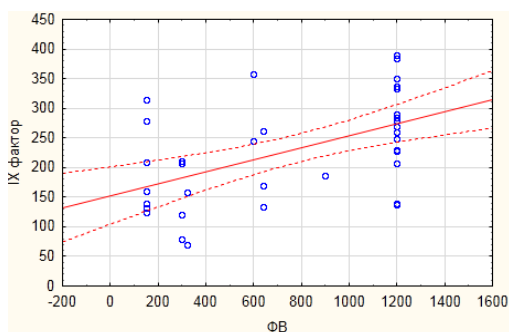
Через 3 месяца после операции определялась средняя корреляция между ФВ и NO ( $r=-0.395$ ), XI фактором и NO ( $r=-0.387$ ), VIII фактором и NO ( $r=-0.413$ ), VIII и IX факторами ( $r=+0.530$ ), ФВ и VIII фактором ( $r=+0.698$ ), ФВ и IX фактором ( $r=+0.508$ ), ФВ и XI фактором ( $r=+0.558$ ), VIII и XI факторами ( $r=+0.733$ ), IX и XI факторами ( $r=+0.645$ , рис. 2).



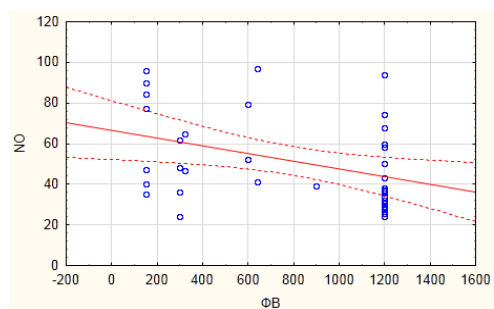
NO и VIII фактор,  $r=-0.413$



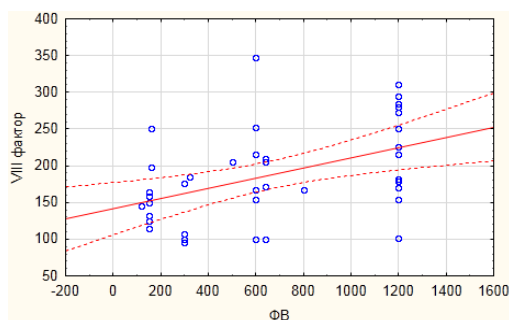
NO и XI фактор,  $r=-0.387$



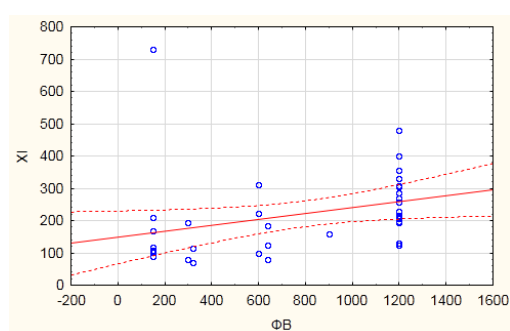
ФВ и IX фактор,  $r=+0.508$



ФВ и NO,  $r=-0.395$



ФВ и VIII фактор,  $r=+0.698$



ФВ и XI фактор,  $r=+0.558$

Рис. 2. Корреляционный анализ:  $r$  – коэффициент корреляции.

Взаимосвязи между ФВ, VIII, IX, XI факторами и NO через 3 месяца

У 5 (12.5 %) пациентов группы А по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 12 месяцев выявлено прогрессирование атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. У данных пациентов кровообращение в нижних конечностях было компенсировано, и необходимости в повторных оперативных вмешательствах не возникло. До операции у данных пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически достоверных изменений получено не было. Через 3 месяца

наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые различия были получены для ФВ ( $p=0.027$ ) и NO ( $p=0.014$ , рис. 3).

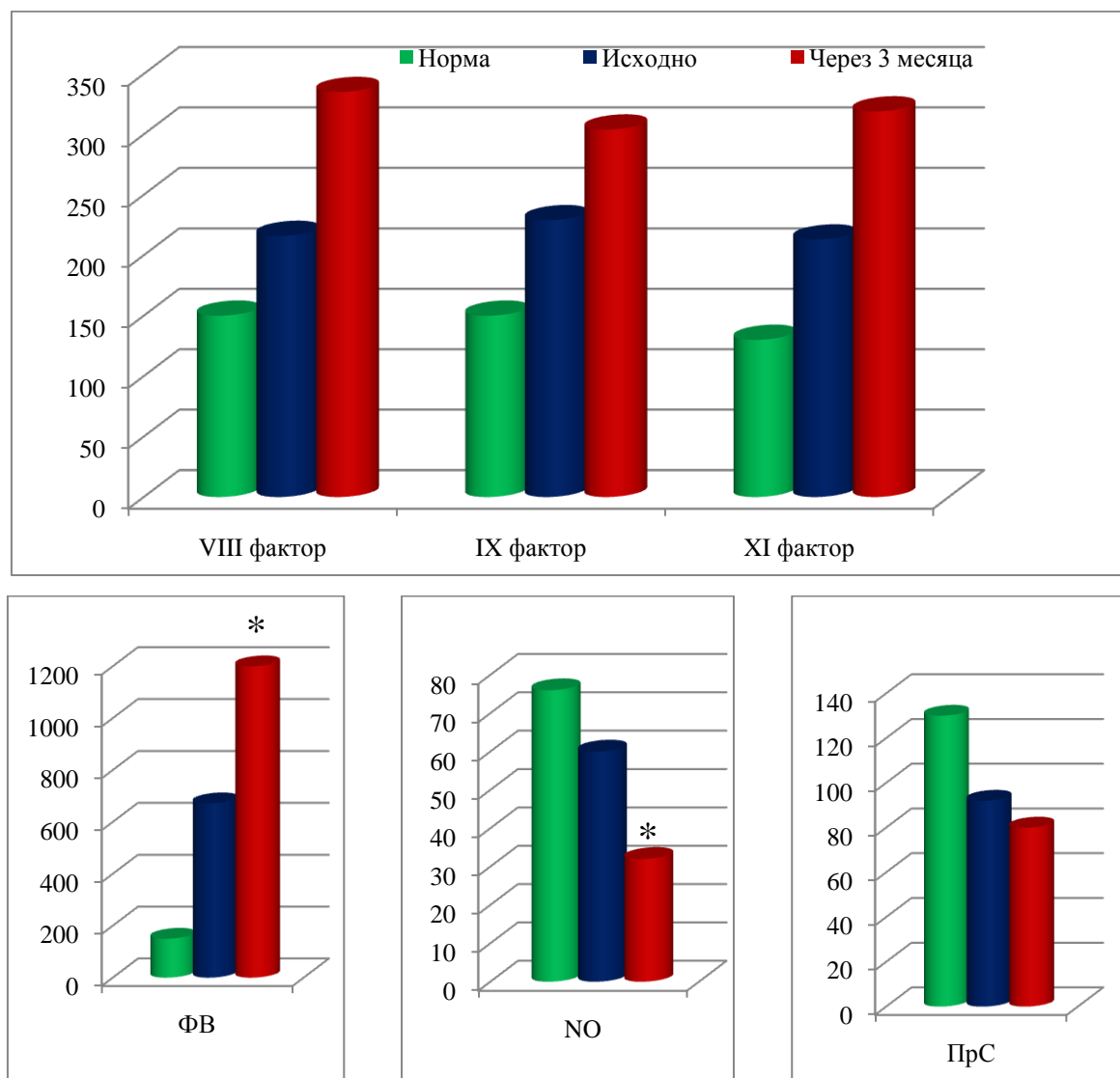


Рис. 3. Основные тенденции изменения показателей ФВ, ПрС и NO у пациентов группы А с прогрессированием атеросклероза артерий нижних конечностей

Примечание: \* - значимое отличие показателей между группами ( $p<0.05$ )

У 6 (15%) пациентов группы А в раннем послеоперационном периоде имел место тромбоз зоны реконструкции подтвержденный данными УЗДС артерий нижних конечностей. Причинами данного осложнения явилась интраоперационная переоценка периферического русла при первичной

реконструкции. Повторные реконструктивные вмешательства были неэффективными, ишемия конечности прогрессировала и пациентам выполнена высокая ампутация конечности на уровне бедра. У данных пациентов были исходно повышены уровни ФВ, VIII, IX, XI фактора, при нормальном уровне ПрС и сниженном NO. Статистически значимое отличие было получено только для VIII фактора ( $p=0.01$ ). Через 3 месяца после операции наблюдался дальнейший рост активности ФВ, сохранялся повышенный уровень VIII, IX, XI факторов, при дальнейшем снижении NO. Статистических различий получено не было (рис. 4).

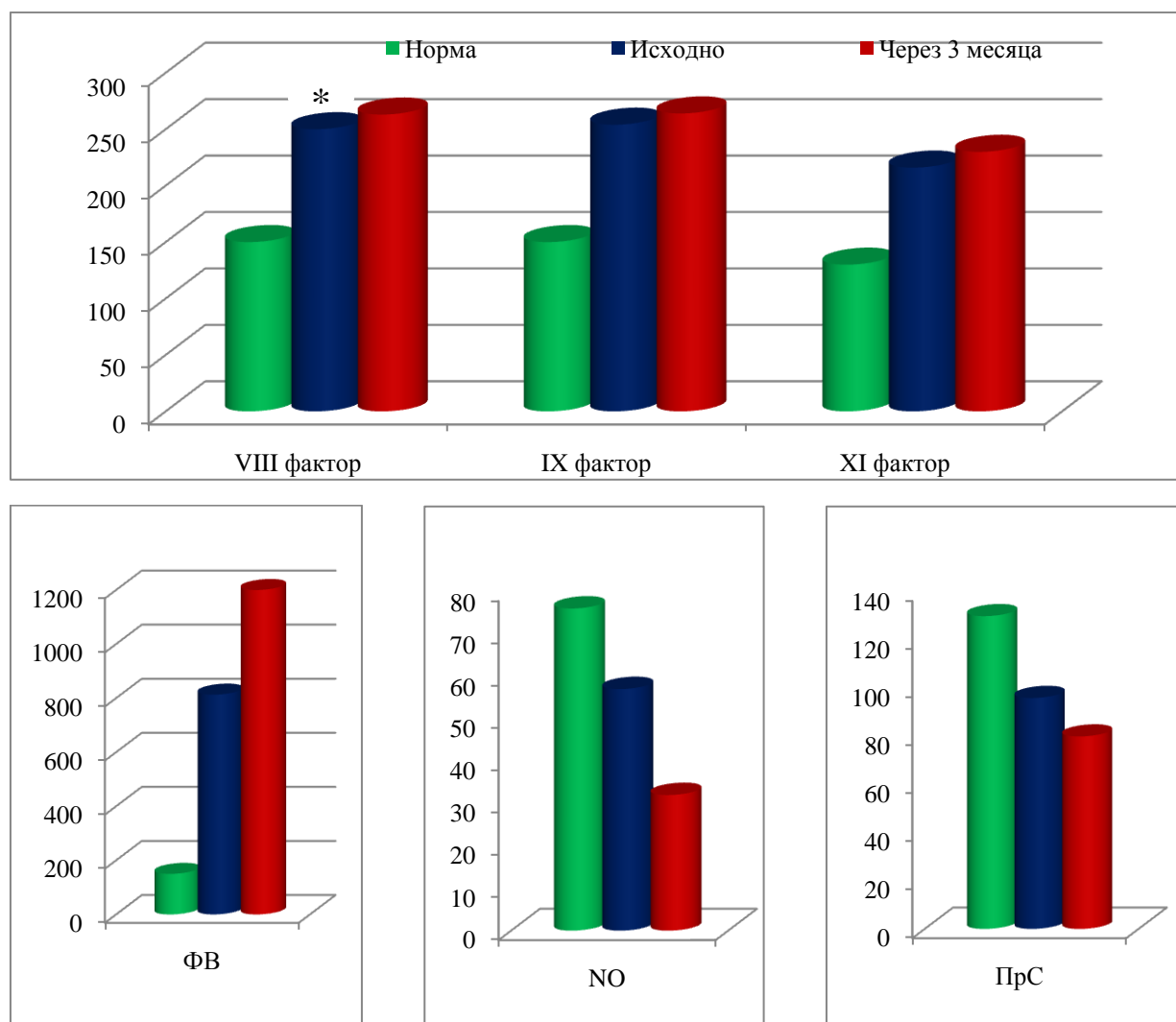


Рис. 4. Основные тенденции изменения показателей ФВ, VIII, IX, XI факторов, ПрС и NO у пациентов группы А с тромбозом зоны реконструкции  
Примечание: \* - значимое отличие показателей между группами ( $p<0.05$ )

У пациентов группы В наблюдалось исходное увеличение активности

VIII, IX, XI факторов, ФВ при нормальном уровне ПрС и сниженном NO.

Через 3 месяца после оперативного вмешательства прослеживается дальнейшее увеличение активности ФВ, VIII, IX, XI факторов на фоне снижения NO и ПрС. Прирост для ФВ 10%, VIII фактора 17.2%, для IX фактора 21.1%, XI фактора 16%, ПрС снизился 6%, NO снизился на 20%. Статистически значимые изменения были получены для VIII фактора ( $p=0.012$ ), IX ( $p=0.010$ ), XI ( $p=0.011$ ), NO (таблица 2).

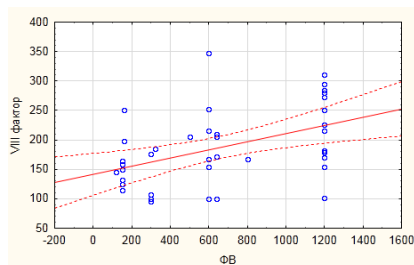
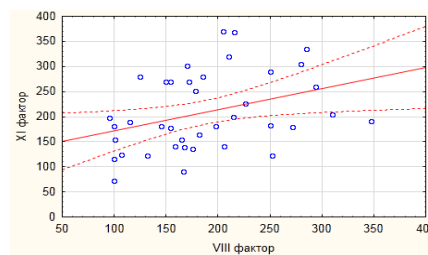
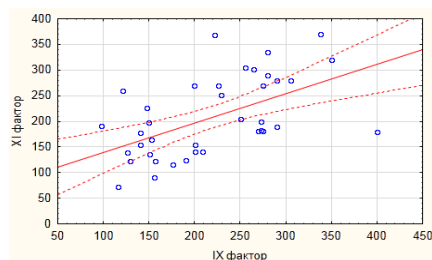
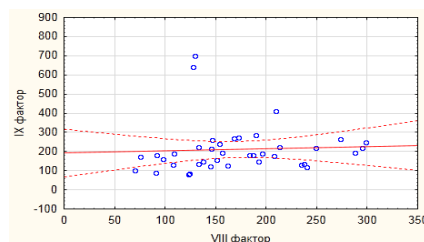
Таблица 2

Количественные значения активности показателей факторов внутреннего каскада и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов группы В

Показатели		ПрС (%)	ФВ (%)	VIII фактор (%)	IX фактор (%)	XI фактор (%)	NO (мкМ /мл)
Норма		70-130	70-150	70-150	70-150	70-130	72-80
Значения до операции	Медиана	105	600	157	180	156	65
	Нижняя-Квартиль	86	300	128	134	92	48
	Верхняя-Квартиль	114	1200	210	237	195	72
Значения через 3 месяца после операции	Медиана	99	660	184*	218*	181*	52*
	Нижняя-Квартиль	89	300	138	156	119	35
	Верхняя-Квартиль	103	800	271	297	226	69

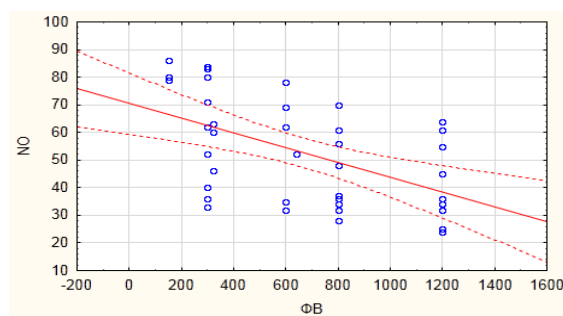
Примечание: \* - значимое отличие показателей между группами ( $p<0.05$ )

До операции определялась средняя корреляция между активностью VIII и IX факторов ( $r=+0.332$ ), VIII и XI факторов ( $r=+0.609$ ), IX и XI факторов ( $r=+0.517$ ), ФВ и VIII фактора ( $r=+0.547$ , рис. 5).

VIII фактор и ФВ,  $r=+0.547$ VIII и XI фактор,  $r=+0.609$ IX и XI фактор,  $r=+0.517$ VIII и IX фактор,  $r=+0.332$ Рис. 5. Корреляционный анализ:  $r$ - коэффициент корреляции.

Взаимосвязи между ФВ, VIII, IX, XI факторами внутреннего каскада коагуляции до операции

Через 3 месяца после операции определялась средняя корреляция между активностью VIII и IX факторов ( $r=+0.457$ ), ФВ и NO ( $r=-0.517$ ), VIII и XI факторов ( $r=+0.654$ ), IX и XI факторов ( $r=+0.595$ , рис. 6).

ФВ и NO,  $r=-0.517$ Рис. 6. Корреляционный анализ:  $r$ - коэффициент корреляции.

Взаимосвязи между ФВ и NO через 3 месяца после операции

У 4 (10%) пациентов по данным УЗДС артерий нижних конечностей через 6 месяцев выявлен рестеноз зоны реконструкции, который потребовал повторного эндоваскулярного вмешательства с положительным эффектом. До операции у этих пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI



факторов, при сниженном уровне NO и нормальном значении ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ( $p=0.023$ ) и NO ( $p=0.003$ ). Через 3 месяца наблюдается тенденция к росту активности ФВ, факторов внутреннего каскада, при дальнейшем снижении NO и ПрС. Статистически значимые изменения были получены для ФВ ( $p=0.014$ ) и NO ( $p=0.006$ , рис. 7).

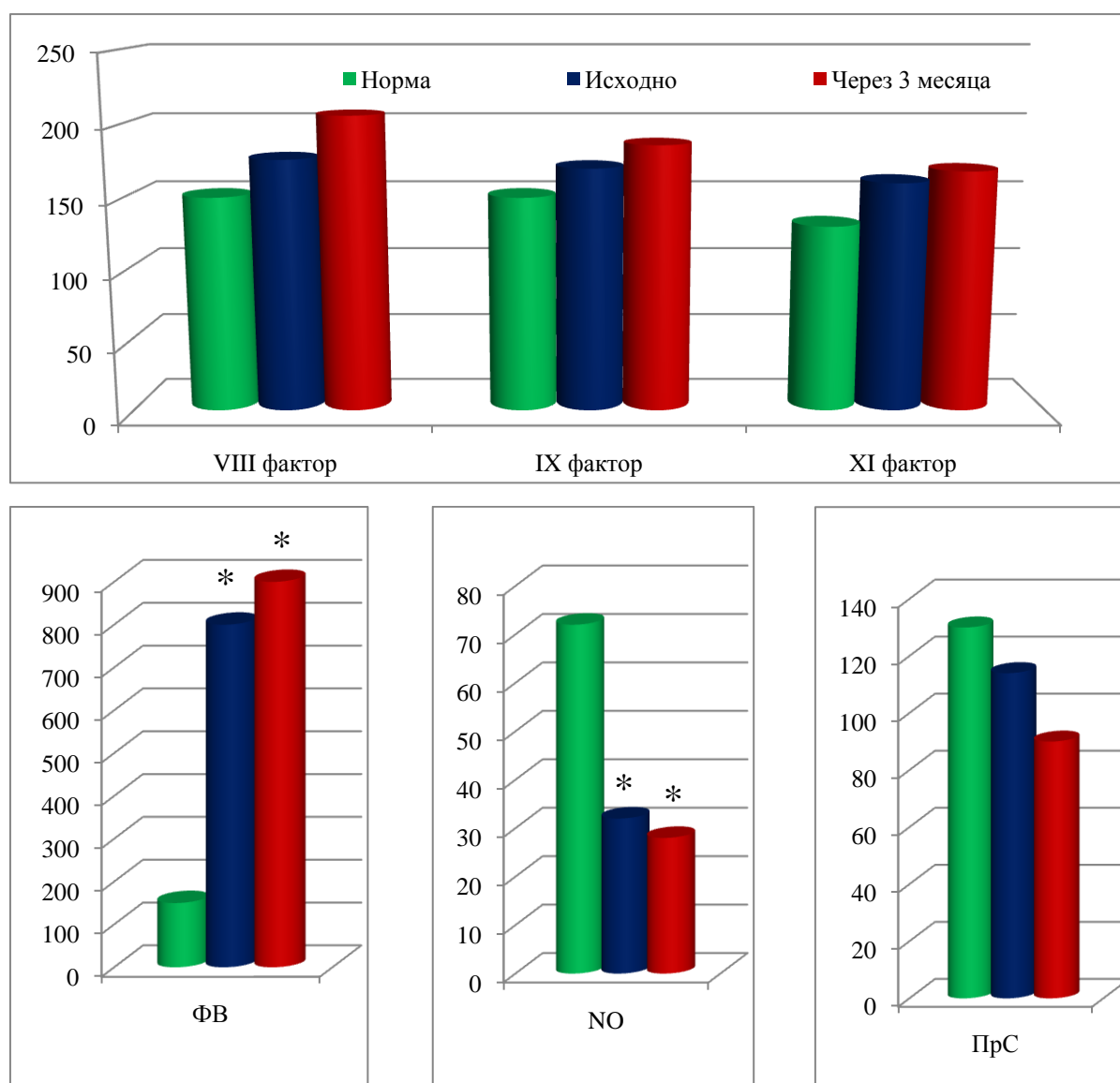


Рис. 7. Основные тенденции изменения показателей ФВ, VIII, IX, XI факторов, ПрС и NO у пациентов группы В с рестенозом зоны реконструкции пациентов

Примечание: \* - значимое отличие показателей между группами ( $p < 0.05$ )

У пациентов группы С была повышена активность ФВ, IX, XI факторов при нормальном уровне VIII фактора, ПрС и NO (таблица 4).

Таблица 4

Количественные значения активности показателей факторов внутреннего каскада и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов группы С

Показатели	ПрС (%)	ФВ (%)	VIII фактор (%)	IX фактор (%)	XI фактор (%)	NO (мкМ/мл)
Норма	70-130	70-150	70-150	70-150	70-130	72-80
Медиана	105.9	300	134	201.8	132.1	71.9
Нижняя-Квартиль	94.7	160	96.6	122.3	101	50
Верхняя-Квартиль	114.4	400	156.9	255.2	159	95.4

По результатам исследования рассчитаны корреляционные связи между активностью исследуемых показателей. Определялась средняя корреляция между ФВ и VIII фактором ( $r=0.421$ ), ПрС и VIII фактором ( $r=-0.423$ ), активностью VIII и IX факторов ( $r=0.603$ ), VIII и XI факторов ( $r=0.609$ ), IX и XI факторов ( $r=0.603$ ).

Через 6 месяцев после включения в исследование у 3(7.5%) пациентов группы С выявлен ИМ, по поводу которого пациентам проведено специализированное лечение. Исходно у этих пациентов была повышена активность ФВ, VIII, IX, XI факторов, при нормальном уровне ПрС и сниженном NO. Статически значимое увеличение активности было получено только для ФВ ( $p=0.019$ ).

## **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей активность фактора Виллебранда повышена в 3 раза, VIII фактора в 1.2 раза, IX фактора в 1.4 раза, XI фактора в 1.3 раза и снижен уровень метаболитов оксида азота (II) на 14.3%.

2. Через 3 месяца после оперативного вмешательства наблюдается увеличение активности фактора Виллебранда на 55%, VIII фактора на 24%, IX фактора на 21%, XI фактора на 14% при снижении метаболитов оксида азота (II) на 24%.

3. У всех пациентов наблюдались прямые корреляционные связи между факторами VIII, IX, XI, а через 3 месяца после операции отмечалась обратная связь метаболитов оксида азота (II) с фактором Виллебранда.

4. У пациентов после открытых операций выявлена обратная корреляция между метаболитами оксида азота (II) и VIII, XI факторами, а также прямая корреляция между фактором Виллебранда и VIII, IX и XI факторами внутреннего каскада.

5. Развитие рестеноза после эндоваскулярного и прогрессирование атеросклеротического процесса после открытого вмешательства связано с увеличенной активностью фактора Виллебранда и пониженным уровнем метаболитов оксида азота (II). У пациентов с тромбозами зоны реконструкции была статистически значимо повышена активность VIII фактора ( $p=0.01$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со II-III стадией заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна, которым планируются открытые либо эндоваскулярные операции на магистральных артериях нижних конечностей, необходимо до и через 3 месяца после оперативного вмешательства

определение активности фактора Виллебранда, VIII, IX, XI факторов, метаболитов оксида азота (II).

2. В случае повышения факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия пациентам требуется регулярное наблюдение у сосудистого хирурга с ультразвуковым дуплексным сканированием артерий нижних конечностей 1 раз в 3 месяца.

3. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом и повышенным уровнем факторов внутреннего каскада и гемостатических маркеров дисфункции эндотелия необходимо наблюдение врача-кардиолога 1 раз в 3 месяца ввиду высокого риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений в виде инфаркта миокарда.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

#### **А. В рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:**

1. Климентова Э.А. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Н.Д. Мжаванадзе, И.С. Исаков, А.Н. Рябков [и др.] // Новости хирургии. - 2017. - Т. 25, № 56. -С. 643-654.

2. Климентова Э.А. Показатели гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий при реконструктивно-восстановительных операциях / Климентова Э.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Н.Д. Мжаванадзе, В.Г. Демихов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. - 2018. № 8. -С. 46-49.

3. Климентова Э.А. Показатели системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Климентова Э.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. –С. 29-33.

4. Климентова Э.А. Факторы внутреннего каскада коагуляции и гемостатические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина [и др.] // Новости хирургии. - 2018. – Т. 26, № 5 . -С. 528-536 .

#### **Б. в других научных изданиях:**

5. Климентова Э.А. Изменения параметров гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных операций / Климентова Э.А., Мжаванадзе Н.Д., Сучкова О.Н. и др. // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. – Рязань, 2016. –С. 400-403.
6. Климентова Э.А. Влияние активности факторов внутреннего каскада на процессы тромбообразования / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков Р.Е. и др. // Материалы XXXIII Международной конференции Российского Общества ангиологов и сосудистых хирургов. «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии». – Сочи, 2017. –С. 169-171.
7. Климентова Э.А. Гемостатические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Климентова Э.А. Калинин Р.Е., Сучков И.А. [и др.] // Материалы III Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». Рязань, 2017. – С. 10-12.
8. Климентова Э.А. Факторы внутреннего каскада коагуляции и маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. [и др.] // Тезисы I Съезда хирургов ЦФО Российской Федерации. – Рязань, 2017. – С. 187-188.
9. Климентова Э.А. Факторы внутреннего каскада коагуляции и маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после эндоваскулярных вмешательств / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. [и др.] // Материалы XXIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2017. – С.220.
10. Klimentova E.A. Hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease before and after endovascular treatment / Klimentova E.A., Kalinin R.E., Suchkov I.A., et al. // The 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. - Moscow, 2018. -P. 288.
11. Климентова Э.А. Гемостатические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Климентова Э.А., Мжаванадзе Н.Д., Демихов В.Г. и др // 10-я юбилейная Международная конференция «Дисфункция эндотелия». Экспериментальные и клинические исследования. - Витебск, 2018. -С. 214-218.
12. Климентова Э.А. Параметры гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после эндоваскулярных вмешательств / Климентова Э.А., Калинин Р.Е., Сучков И.А. и др. // XXXIV Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и в ее регионах» . - Ярославль, 2018. –С. 205-207.

13. Климентова Э.А. Фактор фон Виллебранда, метаболиты оксида азота (II), факторы внутреннего каскада свертывания у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивно-восстановительных вмешательств / Климентова Э.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань, 2018. –С. 108-110.

Научное издание

Климентова Эмма Анатольевна

Влияние активности факторов внутреннего пути свертывания и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклерозом периферических артерий

14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Формат 60x84/16.

Бумага писчая. Гарнитура Times. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9

Отпечатано в отделе технического сопровождения и оперативной полиграфии  
управления информационных технологий, телекоммуникаций и оперативной полиграфии  
ФГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России  
390026, г. Рязань, ул. Т. Шевченко, 34  
Тел.: 8(4912) 46-08-72