



Механизмы взаимодействия системы свертывания крови и атеросклероза при заболеваниях периферических артерий нижних конечностей

К.А. Комиссаров^{1,2*}, М.Д. Ханевич^{1,2}, И.В. Коротков³, В.Е. Солдатенков¹, С.С. Бессмельцев^{1,4}

¹ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Россия, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, Санкт-Петербург

³ Новгородская областная клиническая больница, Россия, Великий Новгород

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

* Контакты: Комиссаров Кирилл Александрович, e-mail: zordan99@bk.ru

Аннотация

Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК) представляют собой актуальную медицинскую и социальную проблему, обусловленную высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и снижением качества жизни пациентов. Обзор основан на систематическом изучении современной литературы, клинических рекомендаций, а также собственных клинических наблюдений авторов. В исследование включено 66 научных работ, преимущественно опубликованных за последние десять лет. Более ранние источники использованы при их высокой информативности или статусе первоисточников. Патогенез ЗПАНК связан с нарушениями гемостаза, включая активацию тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляцию, что способствует прогрессированию атеросклероза и развитию ишемии тканей. Медикаментозная терапия, направленная на коррекцию гемостаза, является основным методом лечения и профилактики осложненной ЗПАНК. Современные клинические исследования подтверждают эффективность комплексного подхода, сочетающего фармакотерапию с контролем факторов риска и изменением образа жизни, что улучшает прогноз и качество жизни пациентов. Перспективы исследований включают разработку новых препаратов, направленных на модуляцию воспалительных процессов и улучшение эндотелиальной функции, а также внедрение персонализированных стратегий терапии с учетом индивидуальных особенностей гемостаза и сопутствующих заболеваний. Глубокое понимание роли системы свертывания крови в патогенезе ЗПАНК и применение современных фармакологических средств позволяют оптимизировать лечение и снизить бремя заболевания в популяции.

Ключевые слова: атеросклероз, гемостаз, тромбоз, фумарат натрия, тромбофилия, эндотелий, гиперкоагуляция, свертывание крови

Для цитирования: Комиссаров К.А., Ханевич М.Д., Коротков И.В., Солдатенков В.Е., Бессмельцев С.С. Механизмы взаимодействия системы свертывания крови и атеросклероза при заболеваниях периферических артерий нижних конечностей. *Креативная хирургия и онкология*. 2026;16(1):71–80. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-1-71-80>

Поступила в редакцию: 23.07.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 30.10.2025

Принята к публикации: 12.01.2026

Комиссаров Кирилл Александрович – клиническое отделение хирургической гематологии
orcid.org/0000-0001-5132-9912

Ханевич Михаил Дмитриевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, кафедра госпитальной хирургии
orcid.org/0009-0007-7224-824X

Коротков Иван Викторович – отделение сосудистой хирургии
orcid.org/0009-0003-8512-3332

Солдатенков Виталий Евгеньевич – к.м.н., клиническое отделение хирургической гематологии
orcid.org/0000-0002-6834-9140

Бессмельцев Станислав Семенович – д.м.н., профессор, кафедра гематологии и трансфузиологии
orcid.org/0000-0002-6013-2422

Mechanisms of Interaction Between the Blood Coagulation System and Atherosclerosis in Lower Extremity Peripheral Artery Disease

Kirill A. Komissarov – Clinical Unit of Surgical Hematology
orcid.org/0000-0001-5132-9912

Mikhail D. Khanevich – Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Department of Hospital Surgery
orcid.org/0009-0007-7224-824X

Ivan V. Korotkov – Unit of Vascular Surgery
orcid.org/0009-0003-8512-3332

Vitaly E. Soldatenkov – Cand. Sci. (Med.), Clinical Unit of Surgical Hematology
orcid.org/0000-0002-6834-9140

Stanislav S. Bessmeltsev – Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hematology and Transfusiology
orcid.org/0000-0002-6013-2422

Kirill A. Komissarov^{1,2*}, **Mikhail D. Khanevich**^{1,2}, **Ivan V. Korotkov**³, **Vitaly E. Soldatenkov**¹, **Stanislav S. Bessmeltsev**^{1,4}

¹ Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Novgorod Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

* Correspondence to: **Kirill A. Komissarov**, e-mail: zordan99@bk.ru

Abstract

Lower extremity peripheral artery disease (PAD) remains a major medical and social challenge due to its elevated cardiovascular risk and substantial reduction in patient quality of life. This review synthesizes contemporary literature, clinical guidelines, and our own clinical observations. 66 publications were analyzed, predominantly from the past decade, with earlier sources included when they provided foundational or high-value evidence. PAD pathogenesis involves hemostatic disturbances, including platelet activation, endothelial dysfunction, and hypercoagulability, which drive atherosclerosis progression and tissue ischemia. Pharmacological correction of hemostatic abnormalities remains the cornerstone of treatment and prevention of PAD-related complications. Modern clinical trials support an integrated management strategy combining pharmacotherapy, risk-factor control, and lifestyle modification to improve prognosis and quality of life. Future research directions include the development of agents targeting inflammatory pathways and endothelial function, as well as personalized therapeutic approaches based on individual hemostatic profiles and comorbidities. A deeper understanding of the role of the coagulation system in PAD pathogenesis, together with the application of modern pharmacological approaches, may optimize treatment outcomes and reduce the overall disease burden at the population level.

Keywords: atherosclerosis, hemostasis, thrombosis, sodium fumarate, thrombophilia, endothelium, hypercoagulability, blood coagulation

For citation: Komissarov K.A., Khanevich M.D., Korotkov I.V., Soldatenkov V.E., Bessmeltsev S.S. Mechanisms of interaction between the blood coagulation system and atherosclerosis in lower extremity peripheral artery disease. *Creative Surgery and Oncology*. 2026;16(1):71–80. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-1-71-80>

Received: 23.07.2025

Revised: 30.10.2025

Accepted: 12.01.2026

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК) представляют собой серьезное патологическое состояние, характеризующееся прогрессирующим нарушением кровотока в артериях ног из-за сужения или полной окклюзии сосудистого просвета [1–3]. Это состояние затрагивает миллионы людей по всему миру и является одной из ведущих причин инвалидности, особенно среди пожилых пациентов. Основной причиной развития ЗПАНК служит атеросклероз – хроническое, постепенное прогрессирующее заболевание, при котором в стенках артерий накапливаются холестерин, жиры и кальций, образуя атероматозные бляшки [2, 4]. Эти бляшки не только уменьшают просвет артерий, но и могут разрываться, вызывая тромбоз или эмболию, что еще больше усугубляет нарушение кровоснабжения тканей нижних конечностей [5–7].

Атеросклероз – это системное заболевание, затрагивающее артерии по всему организму, но в контексте ЗПАНК оно особенно поражает крупные и средние артерии нижних конечностей, такие как бедренная и подколенная артерии [2, 8]. Патогенез атеросклероза начинается с повреждения эндотелия (внутренней оболочки артерий) под влиянием факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия или курение. Это приводит к накоплению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенке сосуда, где они окисляются и провоцируют воспалительную реакцию [9, 10]. Макрофаги (иммунные клетки) поглощают окисленные липиды, превращаясь в «пенистые» клетки, и формируют жировые полоски – раннюю стадию атеросклеротической бляшки [11, 12]. Со временем бляшка растет, накапливая фиброзную ткань, кальций и гладкомышечные клетки, что делает ее стабильной, но при разрыве может вызвать острый тромбоз [13]. Дальнейшее прогрессирование атеросклероза включает ремоделирование артериальной стенки: стенка утолщается, просвет сужается, а в тяжелых случаях образуются аневризмы или кальциноз. В нижних конечностях это приводит к хронической ишемии, где даже умеренный стеноз может вызвать симптомы из-за высокой нагрузки на ноги [13, 14]. Атеросклероз не является неизбежным: модификация факторов риска, таких как контроль уровня холестерина с помощью статинов или изменение образа жизни, может замедлить или остановить процесс [15]. Однако у пациентов с ЗПАНК атеросклероз часто сочетается с другими проявлениями, такими как коронарная болезнь сердца, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению [4, 16].

В результате хронической ишемии ткани нижних конечностей страдают от гипоксии, что приводит к разнообразным клиническим проявлениям. Заболевание может протекать бессимптомно на ранних стадиях, когда стеноз артерий еще не критичен, но со временем прогрессирует до тяжелых форм, включая критическую ишемию конечности [9]. В таких случаях риск развития гангрены и необходимости ампутации значительно возрастает, что делает ЗПАНК не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [3]. Факторы риска, способствующие развитию ЗПАНК, включают курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение и малоподвижный образ жизни, причем комбинация нескольких факторов многократно усиливает вероятность заболевания [17, 18].

Одним из наиболее характерных и ранних симптомов ЗПАНК является перемежающаяся хромота – боль в мышцах ног, которая возникает во время физической нагрузки (например, ходьбы) и исчезает после отдыха [6, 19]. Этот симптом обу-

словлен недостаточным кровоснабжением мышц при нагрузке, когда потребность в кислороде превышает возможности суженных артерий. Однако важно отметить, что тяжесть субъективных симптомов не всегда прямо коррелирует с объективной выраженностью стеноза артерий, измеряемой, например, с помощью ангиографии или доплерографии [19]. Это указывает на ключевую роль микроциркуляторных нарушений и дисфункции системы гемостаза, которые могут усугублять ишемию даже при умеренном стенозе крупных артерий [3, 19]. В патогенезе ЗПАНК также участвуют воспалительные процессы, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, что делает заболевание мультифакторным [20].

Диагностика ЗПАНК включает клинический осмотр, оценку лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) – соотношения артериального давления на лодыжке и плече, а также инструментальные методы, такие как ультразвуковая доплерография, компьютерная томографическая ангиография или магнитно-резонансная ангиография [1, 3, 20]. Лечение ЗПАНК направлено на замедление прогрессирования атеросклероза и улучшение кровотока. Консервативные меры включают медикаментозную терапию, отказ от курения, регулярные физические упражнения и диету с низким содержанием холестерина [6, 9]. В тяжелых случаях применяются эндоваскулярные вмешательства (ангиопластика со стентированием) или хирургические операции (шунтирование) [15, 17, 21]. Раннее выявление и комплексное лечение могут значительно улучшить прогноз, снизить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов с ЗПАНК [11, 22].

В целом, ЗПАНК – это не только локальная проблема сосудов ног, но и маркер системного атеросклероза, увеличивающий риск сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда или инсульт [1, 3, 23]. Поэтому своевременная профилактика и мультидисциплинарный подход к лечению играют решающую роль в борьбе с этим заболеванием.

Цель настоящей работы – систематизировать современные представления о патофизиологии гемостаза, методах диагностики и терапии нарушений свертываемости крови, а также в детальном анализе механизмов взаимодействия свертывающей системы крови с атеросклерозом при заболеваниях периферических артерий нижних конечностей.

Для достижения поставленной цели проведен анализ ключевых научных публикаций, посвященных изучению влияния системы свертывания крови на развитие и течение заболеваний периферических артерий нижних конечностей. Проводился систематический поиск в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, Elibrary с использованием ключевых слов на английском и русском, с использованием булевых операторов.

Критерии включения статей:

– язык: английский или русский;

– дата: 2004–2025 гг.;

– тип исследования: RCT, метаанализы, наблюдательные (когортные, case-control) исследования, базовые исследования с клиническим применением;

– релевантность: статьи, обсуждающие взаимодействие коагуляции (тромбин, плазмин, факторы свертывания) и атеросклероза;

– доступность: полный текст доступен.

Критериями исключения статей являлись:

– неанглийский/нерусский язык (если нет переводов);

– старые публикации (до 2004 г.);

– тип: животные модели, *in vitro* исследования без клинического контекста, обзоры без оригинальных данных;

– качество: низкий уровень доказательности (например, case reports без контроля, исследования с высоким риском bias);

– дубликаты: повторяющиеся статьи;

– нерелевантность: статьи о других артериях (не периферических артериях нижних конечностей) или не связанные с коагуляцией/атеросклерозом.

Представленный обзор базируется на систематическом изучении современной литературы, клинических рекомендаций, а также собственных клинических наблюдений авторов [1, 3, 5]. В исследование включена 61 научная работа, преимущественно опубликованная за последние десять лет. Более ранние источники были привлечены в случае их высокой информативности либо статуса первоисточников.

Эпидемиология заболеваний периферических артерий

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ЗПАНК среди взрослого населения составляет от 3 до 10 %, при этом с возрастом эта цифра значительно увеличивается, достигая 15–20 % среди лиц старше 70 лет [1, 2]. ЗПАНК является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт и сосудистую смерть, что обуславливает высокую социальную значимость и экономическую нагрузку на систему здравоохранения [3, 11]. ЗПАНК являются распространенной патологией, особенно среди пожилых людей. По данным различных эпидемиологических исследований, частота заболевания увеличивается с возрастом. В возрасте 60–69 лет распространенность достигает 10–20 %, а у лиц старше 70 лет – более 20 % [3, 20]. Мужчины страдают от ЗПАНК несколько чаще, чем женщины, хотя после менопаузы разница уменьшается [1]. Глобально, по оценкам, более 200 миллионов человек страдают от ЗПАНК, при этом значительная часть пациентов не получает своевременного диагноза и лечения. В развитых странах распространенность стабилизируется, тогда как в странах с низким и средним уровнем дохода наблюдается тенденция к росту заболеваемости, что связано с увеличением факторов риска, таких как курение, сахарный диабет и гипертония [1–3].

Патогенез ЗПАНК тесно связан с атеросклерозом – хроническим воспалительным заболеванием артерий, обусловленным накоплением липидов, пролиферацией гладкомышечных клеток и образованием атеросклеротических бляшек, которые приводят к стенозированию и нарушению кровотока [20, 22]. Однако современное понимание заболевания выходит за рамки исключительно механического сужения сосудов. Важную роль в прогрессировании ЗПАНК играет нарушение системы гемостаза, включающей сложный каскад взаимодействий между тромбоцитами, коагуляционными факторами, эндотелиальными клетками и фибринолитической системой [16, 20]. Система свертывания крови выполняет жизненно необходимую функцию предотвращения кровотечений, обеспечивая формирование тромба в ответ на повреждение сосудистой стенки [5, 10, 23]. Однако при хроническом воспалении и атеросклерозе происходит активация тромбоцитов и коагуляционного каскада, что приводит к формированию микро- и макротромбов на фоне поврежденного эндотелия [19, 20]. Это способствует дальнейшему усугублению ишемии тканей, увеличению риска острых сосудистых событий и ухудшению клинического прогноза [5, 24]. Эндотелиальная дисфункция, являющаяся ранним этапом атеросклеротического процесса, сопровождается снижением продукции вазодилатирующих и антиагрегантных фак-

торов (например, оксида азота), что способствует повышенной агрегации тромбоцитов и активации свертывающей системы [19, 20, 25]. Одновременно наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов и факторов свертывания, таких как фактор фон Виллебранда и фактор VIII, что усиливает гиперкоагуляцию и формирование тромбов [19, 23, 26].

Диагностика ЗПАНК включает клинический осмотр, инструментальные методы (доплерография, ангиография, МРТ, КТ ангиография) и лабораторные исследования, в том числе оценку параметров гемостаза [3, 5, 8, 26]. Современные рекомендации подчеркивают необходимость комплексного подхода к лечению, включающего коррекцию факторов риска (курение, гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия), медикаментозную терапию и, при необходимости, хирургические или эндоваскулярные вмешательства [1–3].

Медикаментозное лечение направлено на улучшение кровотока, снижение активности тромбоцитов и коагуляционной системы, стабилизацию атеросклеротических бляшек и уменьшение воспаления [4, 26]. Антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и антикоагулянты играют ключевую роль в профилактике тромботических осложнений [17, 27, 28]. Статины, помимо снижения уровня липидов, оказывают противовоспалительное и антипролиферативное действие на сосудистую стенку, что способствует замедлению прогрессирования заболевания [17, 29, 30]. Вазодилататоры и препараты, улучшающие микроциркуляцию, способствуют снижению симптоматики и улучшению функционального состояния конечностей [22, 31].

Кровоток в периферических артериях характеризуется ламинарным движением, что обеспечивает оптимальные условия для функционирования эндотелия и предотвращает тромбообразование. При атеросклерозе происходит сужение просвета сосуда, что приводит к турбулентному кровотоку, повреждению эндотелия и активации системы свертывания [22, 32]. Эндотелий является не просто барьером между кровью и сосудистой стенкой, но и активным регулятором сосудистого гомеостаза. Он синтезирует вещества, регулирующие сосудистый тонус (например, оксид азота), препятствует агрегации тромбоцитов и коагуляции, а также участвует в воспалительных реакциях [19, 33].

Роль сосудистого эндотелия в регуляции гемостаза

Повреждение эндотелия – ключевой этап в развитии атеросклероза и нарушений гемостаза [5, 14, 34]. Элементом, связывающим атеросклероз и гемостаз, является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий – активный регулятор сосудистого гомеостаза, продуцирующий вазодилататоры (оксид азота, простациклин) и факторы, препятствующие агрегации тромбоцитов и активации свертывающей системы [28, 34]. При атеросклерозе вследствие воздействия факторов риска происходит повреждение эндотелия, снижение продукции вазодилатирующих и антикоагулянтных веществ и повышение экспрессии проагрегантных молекул (например, фактора фон Виллебранда) [3, 35]. Это создает протромботическую среду, способствующую адгезии и активации тромбоцитов. При повреждении эндотелия они адгезируются к субэндотелиальному коллагену, активируются и выделяют вещества, стимулирующие агрегацию и расширение тромба [27, 36]. Избыточная активация тромбоцитов способствует патологическому тромбообразованию [37].

Тромбоциты, или кровяные пластинки, представляют собой ануCLEARные клеточные фрагменты, играющие центральную роль в гемостазе. Они обеспечивают адгезию к поврежденным

стенкам сосудов, агрегацию и формирование тромба для предотвращения кровопотери. Атеросклероз, характеризующийся накоплением атероматозных бляшек в артериях, индуцирует значительные изменения в функции и активности тромбоцитов, способствуя гиперкоагуляции и повышая риск тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [20, 37]. В условиях атеросклероза повреждение эндотелия сосудов приводит к хронической активации тромбоцитов. Это проявляется повышенной реактивностью к агонистам, таким как коллаген, тромбин и аденозиндифосфат (АДФ). Тромбоциты демонстрируют усиленную адгезию к субэндотелиальным структурам и агрегацию, что способствует формированию тромбов даже при минимальном повреждении сосудистой стенки [37, 38]. Тромбоциты синтезируют тромбоксан A₂ (TXA₂), мощный вазоконстриктор и стимулятор агрегации. При атеросклерозе воспалительные процессы и окислительный стресс повышают продукцию TXA₂, создавая положительную обратную связь: активация тромбоцитов усиливает воспаление, которое, в свою очередь, повышает их реактивность [39]. Функциональная гиперреактивность тромбоцитов часто наблюдается при нормальном количестве (референсный диапазон: $(150-400) \times 10^9/\text{л}$), что связано с повышенной экспрессией рецепторов и чувствительностью к стимулам. В редких случаях тяжелого атеросклероза может развиваться тромбоцитопения вследствие потребления тромбоцитов в тромботических процессах или дисфункции гемопоеза. Тромбоциты могут приобретать резистентность к антиагрегантным препаратам, таким как ацетилсалициловая кислота, что осложняет фармакотерапию [39, 40].

Повреждение эндотелия экспонирует субэндотелиальные компоненты, активируя тромбоциты через рецепторы GPIIb и GPIIc. Воспаление с участием цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухолей (TNF- α), повышает экспрессию рецепторов на тромбоцитах и их чувствительность. Окислительный стресс, генерируемый реактивными формами кислорода, модифицирует мембраны тромбоцитов, усиливая их агрегационную способность. Факторы риска, включая гиперхолестеринемию, курение и сахарный диабет, усугубляют эти изменения путем активации сигнальных путей, таких как Rho-киназа и протеинкиназа C [37, 41].

Изменение тромбоцитов при атеросклерозе способствует формированию нестабильных атеротромботических бляшек, что повышает риск артериальных тромбоэмболических событий. В венозной системе влияние менее выражено, однако может способствовать венозным тромбоэмболиям. Эти процессы опосредованы взаимодействием тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелием, приводя к системному воспалению и прогрессии заболевания [42]. При повреждении эндотелия или разрыве атеросклеротической бляшки происходит экспонирование субэндотелиальных структур – коллагена и тканевого фактора, что запускает активацию тромбоцитов и каскад свертывания крови [42, 43]. Активированные тромбоциты выделяют медиаторы (аденозиндифосфат, тромбоксан A₂, серотонин), усиливающие агрегацию и привлечение новых тромбоцитов, а также способствуют формированию фибринового сгустка [42]. Одновременно активируется внешний и внутренний пути коагуляции, что приводит к генерации тромбина – ключевого фермента, катализирующего превращение фибриногена в фибрин [38, 42].

Воспаление, сопровождающее атеросклероз, усиливает активацию гемостаза. Провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли – альфа) стимулируют экспрессию тканевого фактора на моноцитах и эндотелиальных

клетках, что запускает коагуляционный каскад [22, 42, 43]. Тромбин и другие продукты свертывания крови обладают провоспалительными свойствами, способствуя дальнейшему привлечению лейкоцитов и прогрессированию воспаления в сосудистой стенке [7, 8]. Формируется порочный круг, в котором гемостаз и воспаление взаимно усиливают друг друга, ускоряя развитие атеросклеротических изменений и повышая риск тромботических осложнений. Особое значение взаимодействия атеросклероза и гемостаза приобретает в микроциркуляторном русле. Образование микротромбов в мелких сосудах приводит к нарушению тканевого кровотока, развитию ишемии и некроза, что усугубляет клинические проявления ЗПАНК, включая критическую ишемию нижних конечностей [42].

Микротромбоз также может способствовать развитию неэффективного коллатерального кровообращения [44]. Изменения тромбоцитов при атеросклерозе способствуют формированию нестабильных атеротромботических бляшек, что повышает риск артериальных тромбоэмболических событий. В венозной системе влияние менее выражено, однако может способствовать венозным тромбоэмболиям. Эти процессы опосредованы взаимодействием тромбоцитов с лейкоцитами и эндотелием, приводя к системному воспалению и прогрессированию заболевания [44, 45].

Роль гемостаза в патогенезе атеросклероза и его осложнений

Понимание механизмов взаимодействия атеросклероза и гемостаза имеет важное клиническое значение. Тромботические осложнения – одна из основных причин внезапного ухудшения состояния пациентов с ЗПАНК, приводящая к развитию гангрены и необходимости ампутации [46]. В терапии широко применяются антиагреганты и антикоагулянты, направленные на снижение активации тромбоцитов и коагуляционного каскада [22, 47]. Современные исследования фокусируются на разработке препаратов, способных одновременно модулировать воспаление и гемостаз, что потенциально замедляет прогрессирование атеросклероза и улучшает прогноз пациентов [48].

Гиперкоагуляция – состояние повышенной свертываемости крови, существенно повышающее риск тромботических осложнений при ЗПАНК. В основе лежит дисбаланс между про- и антикоагулянтными факторами, приводящий к избыточной активации коагуляционного каскада и тромбообразованию [48, 49]. При атеросклерозе сосудистая стенка подвергается хроническому повреждению и воспалению, что способствует экспрессии тканевого фактора (TF) и высвобождению прокоагулянтных микрочастиц. TF является главным инициатором внешнего пути свертывания и запускает каскад, ведущий к генерации тромбина – центрального фермента, усиливающего образование фибрина и активацию тромбоцитов [49]. Повышенный уровень тромбина способствует формированию тромбов и оказывает провоспалительное действие, усиливая эндотелиальную дисфункцию и воспаление. Кроме того, при ЗПАНК наблюдается снижение активности естественных антикоагулянтов – антитромбина, белка C и белка S, а также нарушение фибринолитической системы, что ведет к затрудненному растворению тромбов и их накоплению в сосудах. Гиперкоагуляция способствует формированию крупных тромбов, вызывающих острую окклюзию артерий, и микротромбов, нарушающих микроциркуляцию и усиливающих ишемию тканей [38]. Клинически гиперкоагуляция проявляется повышенной склонностью к тромбозам, которые у пациентов с ЗПАНК приводят к ухудшению кровоснабжения, развитию критической ишемии

и повышенному риску ампутаций [38, 49]. Эффективное выявление и коррекция гиперкоагуляционного состояния являются важной составляющей комплексного лечения ЗПАНК, включая антикоагулянтную терапию и мониторинг гемостаза [46, 47, 49].

Фибринолитическая система отвечает за растворение тромбов посредством активации плазмина, который расщепляет фибрин. Баланс между коагуляцией и фибринолизом обеспечивает стабильность гемостаза. Нарушение этого баланса ведет к гиперкоагуляции и повышенному риску тромбозов [49]. Воспаление активирует эндотелий и клетки крови, усиливая экспрессию прокоагулянтных факторов и подавляя антикоагулянтные механизмы.

Возможности медикаментозного лечения заболеваний периферических артерий

Современное ведение пациентов с ЗПАНК базируется на комплексном подходе, сочетающем медикаментозную терапию, контроль сопутствующих патологий и активное применение немедикаментозных методов. Согласно рекомендациям ESC 2017 и АНА/ACC 2016, основа лечения включает агрессивную модификацию факторов риска с достижением целевого уровня ЛПНП <1,4 ммоль/л у высокорисковых пациентов [3], строгий контроль артериального давления (целевое АД <130/80 мм рт. ст.) и обязательный отказ от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [3, 49]. Фармакотерапия подбирается индивидуально согласно принципам, изложенным в международных руководствах. В частности, антиагрегантная терапия клопидогрелом или аспирином рекомендована всем пациентам с симптоматическим ЗПА, тогда как по данным клинического исследования COMPASS режим «ривароксабан + аспирин» показан при высоком сердечно-сосудистом риске [50–52]. Для лечения перемежающейся хромоты препаратом первой линии остается цилостазол, что подтверждено метаанализом 2020 года [43].

Важное место занимают немедикаментозные методы. Структурированные программы тренировочной ходьбы демонстрируют эффективность, сравнимую с эндоваскулярными вмешательствами на ранних стадиях [41, 52]. Диетологические подходы, включая средиземноморскую диету, ассоциированы с улучшением прогноза [42, 53], что подтверждается исследованием PREDIMED [52].

При прогрессировании заболевания применяются инвазивные методы. Согласно данным реестра VOYAGER PAD [46, 47], современные эндоваскулярные технологии обеспечивают хорошие отдаленные результаты. Перспективными направлениями остаются генная терапия (исследование TAMARIS) и применение искусственного интеллекта для прогнозирования рисков [46, 53].

Особое значение придается мультидисциплинарному подходу и телемедицинскому мониторингу, что позволяет улучшить приверженность лечению. Как подчеркивается в последних обзорах, ключевая задача – не только увеличение дистанции ходьбы, но и комплексное улучшение качества жизни пациентов [54].

Основными медикаментозными терапиями, согласно клиническим рекомендациям, являются:

1. Антитромбоцитарная терапия рекомендована всем пациентам с симптомными заболеваниями периферических артерий нижних конечностей (класс I, уровень доказательности A) [3, 54]:

– ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг/сут – препарат первой линии [54];

– клопидогрел 75 мг/сут – альтернатива при непереносимости АСК или в комбинации у пациентов высокого риска [3, 54];

– двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ: АСК + клопидогрел) – может рассматриваться в первые 1–3 месяца после эндоваскулярных вмешательств (класс IIb, B) [55, 56];

– при выраженной артериальной недостаточности рекомендована комбинированная антитромботическая терапия: ривароксабан 2,5 мг 2 р/сутки + АСК 100 мг/сутки (режим COMPASS, класс IIa, B) [56].

2. Гиполипидемическая терапия.

Интенсивная терапия статинами (класс I, A) [54–56]:

– аторвастатин 40–80 мг/сут или розувастатин 20–40 мг/сут – целевой уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л (или снижение $\geq 50\%$ от исходного) [54, 55];

– эзетимиб или ингибиторы PCSK9 – при недостаточном ответе на статины [54].

3. Антигипертензивная терапия.

Целевое АД < 140/90 мм рт. ст. (при диабете <130/80) [54–56]:

– ингибиторы АПФ (рамиприл, периндоприл) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – предпочтительны (класс I, A) [54, 56];

– бета-блокаторы – не противопоказаны при ЗПАНК [55].

4. Препараты для улучшения симптомов перемежающейся хромоты:

– цилостазол 100 мг 2 р/сутки – препарат выбора (класс I, A) [54–56];

– нафтидрофурил 600 мг/сутки – альтернатива при непереносимости цилостазола (класс IIb, B) [54];

– пентоксифиллин 400 мг 3 р/сутки – ограниченная эффективность (класс IIb, C) [55].

При критической ишемии:

– алпростадил (в/в инфузии) – кратковременное улучшение микроциркуляции (класс IIb, B) [56];

– анальгезия (НПВС, опиоиды) – по показаниям [55, 56].

Особые клинические ситуации:

1. Сахарный диабет:

– жесткий контроль гликемии (HbA1c < 7%) – снижает риск микрососудистых осложнений [55];

– SGLT2-ингибиторы (эмпаглифлозин) – дополнительное кардиопротективное действие [54, 55].

2. Обязательное прекращение курения (повышает эффективность лечения) [54, 56]. Никотинзаместительная терапия, варениклин – при необходимости [55].

Немедикаментозные меры:

– супервизорные тренировки ходьбы (30–60 мин ≥ 3 р/неделю) [54, 56];

– средиземноморская диета (оливковое масло, овощи, рыба) [55];

– контроль веса (индекс массы тела < 25 кг/м²) [54].

По данным клинического отделения хирургической гематологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, где с 2019 по 2024 год проходили лечение 79 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, установлено, что раствор фумарата натрия «Конфумин» эффективно применяется в сочетании с противотромботическими препаратами, используемыми при лечении ЗПАНК [5, 38, 57]. При этом его использование не снижает эффективность терапии, а наоборот, усиливает действие комбинации антикоагулянта и антиагреганта на эндотелий пораженных артерий [5, 38, 58]. Обнаружены новые перспективы в коррекции эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии нижних конечностей, вызванной артериальной недостаточностью, благодаря совместному применению раствора

«Конфумин» и комбинированной противотромботической терапии [57–59].

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и терапии ЗПАНК, остаются нерешенные вопросы, связанные с оптимизацией антикоагулянтной терапии, индивидуализацией лечения и поиском новых мишеней для вмешательства [58]. В последние годы возрастают интерес и исследования в области молекулярных механизмов взаимодействия гемостаза и воспаления, а также разработки инновационных биомаркеров и таргетных препаратов [56, 59].

Одним из перспективных направлений лечения является использование лекарственных препаратов, улучшающих метаболизм клеток сосудистой стенки и способствующих снижению риска осложнений заболевания [57, 60]. Фумарат натрия представляет собой натриевую соль фумаровой кислоты, обладающую антиоксидантными свойствами и способностью улучшать энергетический обмен в клетках эндотелия и гладкомышечных элементах артериальной стенки. Фармакологические свойства препарата обусловлены его влиянием на митохондриальные процессы, обеспечивающие синтез АТФ и поддержание нормального функционирования клеточных мембран [57, 59].

Поиск эффективных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию ключевых механизмов развития атеросклероза, является актуальной задачей современной медицины. В последние годы фумарат натрия (ФН), диметилловый эфир фумаровой кислоты, привлек внимание исследователей благодаря своим потенциальным противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам [59, 61]. Механизм действия ФН в контексте атеросклероза многогранен. Во-первых, ФН активирует Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в антиоксидантной защите клетки [58]. Активация Nrf2 способствует экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты, такие как гемоксигеназа-1 (HO-1), что снижает окислительный стресс, являющийся важным фактором в развитии атеросклероза [59, 61]. Кроме того, ФН способен ингибировать NF-κB, ключевой регулятор воспалительных процессов, тем самым ослабляя воспалительный каскад в эндотелиальных клетках и макрофагах [57, 61]. Во-вторых, ФН влияет на иммунные клетки, модулируя их активность и снижая выработку провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-6 [59]. Уменьшение воспалительной нагрузки в стенке артерии может замедлить прогрессирование атеросклеротической бляшки и снизить риск ее дестабилизации [58]. Исследования также демонстрируют, что ФН может влиять на дифференцировку макрофагов, способствуя переходу от провоспалительного фенотипа M1 к противовоспалительному M2, что способствует регенерации тканей и стабилизации атеросклеротической бляшки [57].

Несмотря на перспективные результаты доклинических исследований, необходимы дальнейшие клинические испытания

для оценки эффективности и безопасности применения фумарата натрия в качестве терапевтического средства при атеросклерозе [57, 59, 61]. Особое внимание следует уделить определению оптимальной дозировки и режима применения, а также изучению потенциальных побочных эффектов и взаимодействий с другими лекарственными препаратами. Фумарат натрия является эффективным средством в комплексном лечении атеросклероза благодаря своему влиянию на метаболические процессы в тканях организма. Его регулярное применение помогает замедлить прогрессию болезни, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни пациентов [57, 59].

Таким образом, системное изучение влияния системы свертывания крови на развитие и течение ЗПАНК является важным направлением современной сосудистой медицины, способствующим повышению эффективности диагностики и терапии, а также улучшению прогноза качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания периферических артерий нижних конечностей (ЗПАНК) представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему, связанную с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и снижением качества жизни пациентов. Патогенез ЗПАНК тесно связан с нарушениями системы свертывания крови, включая активацию тромбоцитов, эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляцию, что способствует прогрессии атеросклеротического процесса и развитию ишемии тканей.

Медикаментозная терапия, направленная на коррекцию гемостаза, включая применение антиагрегантов, антикоагулянтов, статинов и вазодилататоров, является краеугольным камнем в лечении и профилактике осложнений ЗПАНК. Современные клинические исследования подтверждают эффективность комплексного подхода, сочетающего фармакологическую терапию с контролем факторов риска и изменением образа жизни, что позволяет значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Перспективные направления исследований включают разработку новых средств, направленных на модуляцию воспалительных процессов и улучшение эндотелиальной функции, что потенциально может повысить эффективность лечения и снизить риск осложнений. Внедрение персонализированных стратегий терапии с учетом индивидуальных особенностей гемостаза и сопутствующих заболеваний остается важной задачей современной сосудистой медицины.

Глубокое понимание роли системы свертывания крови в патогенезе ЗПАНК и применение современных фармакологических средств позволяют оптимизировать лечение и снизить бремя заболевания в популяции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037
- 2 Criqui M.H., Aboyans V. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509–26. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.116.303849
- 3 Акчурин Р.С., Алекаян Б.Г., Апханова Т.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. Akchurin R.S., Alekayan B.G., Apkhanova T.V., et al. National guidelines for diagnostics and treatment of lower extremity arterial diseases. Moscow; 2019. (In Russ.)
- 4 Ridker P.M. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.052

- 5 Комиссаров К.А., Солдатенкова О.В., Бураков В.В., Бессмельцев С.С., Смирнова О.А., Герт Т.Н. и др. Диагностика протромботических состояний у пациентов с наследственными дефицитами факторов свертывания крови. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2024;25(2):582–95.
Komissarov K.A., Soldatenkova O.V., Burakov V.V., Bessmel'cev S.S., Smirnova O.A., Gert T.N., et al. Diagnosis of prothrombotic conditions in patients with hereditary deficiencies of blood clotting factors. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2024;25(2):582–95 (In Russ.).
- 6 Винокуров И.А. Острая ишемия нижних конечностей в условиях пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2932. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2932
Vinokurov I.A. Acute lower limb ischemia in the context of the COVID-19 pandemic. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2932 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2932
- 7 Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–87. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845
- 8 Комиссаров К.А., Ким Е.В., Силина Н.Н., Дубовская С.В., Ханевич М.Д., Бураков В.В. и др. Современные подходы к диагностике и комплексному лечению нарушений свертываемости крови с использованием эфферентных и афферентных методов. *Трансфузиология*. 2025;26(3):287–98.
Komissarov K.A., Kim E.V., Silina N.N., Dubovskaya S.V., Khanevich M.D., Burakov V.V., et al. Modern approaches to the diagnosis and comprehensive treatment of coagulation disorders using efferent and afferent methods. *Transfusiologia*. 2025;26(3):287–98 (In Russ.).
- 9 Ермаков А.И., Гайковая Л.Б., Сироткина О.В., Вавилова Т.В. Исследование уровня тромбоцитарных микрочастиц и экспрессии Р-селектина у пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей. *Медицинский академический журнал*. 2023;23(1):107–14. DOI: 10.17816/MAJ296568
Ermakov A.I., Gaikovaya L.B., Sirotkina O.V., Vavilova T.V. The study of platelet microparticles and P-selectin expression in patients with the peripheral arterial diseases. *Medical academic journal*. 2023;23(1):107–14 (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ296568
- 10 Гельцер И.В., Тарковская Л.Р., Смирнова О.А., Головина О.Г., Папаян Л.П. Влияние ривароксабана на функциональную активность тромбоцитов. *Medline.ru*. 2015;15:560–7.
Geltcer I.V., Tarkovskaya L.R., Smirnova O.A., Golovina O.G., Papayan L.P. The effect of rivaroxaban on the platelet functional activity. *Medline.ru*. 2015;15:560–7.
- 11 Комиссаров К.А., Солдатенков В.Е., Бессмельцев С.С., Бураков В.В., Солдатенкова О.В., Папаян Л.П. Гемостатический потенциал крови пациентов после артериальных реконструкций нижних конечностей. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2023;24(2):1357–67.
Komissarov K.A., Soldatenkov V.E., Bessmeltsev S.S., Burakov V.V., Soldatenkova O.V., Papayan L.P. Hemostatic blood potential of patients after arterial reconstructions of the lower limb. *Medline.ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*. 2023;24(2):1357–67 (In Russ.).
- 12 Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Смирнова О.А., Силина Н.Н. Микрочастицы плазмы крови у пациентов, перенесших COVID-19. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2025;11(1):19–26. DOI: 10.34883/Pl.2025.11.1.001
Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Smirnova O.A., Silina N.N. Blood microparticles in patients after COVID-19 recovery. *Hematology Transfusiologia Eastern Europe*. 2025;11(1):19–26 (In Russ.). DOI: 10.34883/Pl.2025.11.1.001
- 13 Бессмельцев С.С., Бархатов И.М., Бойченко Э.Г., Богданова И.О., Бондаренко С.Н., Гиндина Т.Л. и др. Федеральное руководство по гематологии. М.: СИМК; 2024.
Bessmeltsev S.S., Barkhatov I.M., Boyshenko E.G., Bogdanova I.O., Bondarenko S.N., Gindiva T.L. et al. Federal guidelines on hematology. Moscow: SIMK; 2024. (In Russ.).
- 14 Фролов А.В., Барбараш О.Л. Клиническая и прогностическая ценность определения концентрации в крови интерлейкина-12 у пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся каротидной эндартерэктомии. *Атеросклероз*. 2014;10(2):31–6.
Frolov A.V., Barbarash O.L. Diagnosis of prothrombotic conditions in patients with hereditary deficiencies of blood cclinical and prognostic importance of assessment of interleukin-12 blood concentration in patients with multifocal atherosclerosis after carotid endarterectomy. *Atherosclerоз*. 2014;10(2):31–6 (In Russ.).
- 15 Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):24S–43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291
- 16 Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C., Barshes N.R., Corriere M.A., Drachman D.E. et al. 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. *Circulation*. 2017;135(12):e726–79. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000471
- 17 Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39–43. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131517.20177.5a
- 18 Солдатенков В.Е., Комиссаров К.А., Бураков В.В., Папаян Л.П., Минеева Н.В. Бессмельцев С.С. Возможности применения аутологичной крови и ее компонентов у пациентов с наследственными нарушениями гемостаза. *Трансфузиология*. 2021;22(4):328–42.
Soldatenkov V.E., Komissarov K.A., Burakov V.V., Papayan L.P., Mineeva N.V., Bessmeltsev S.S., et al. Possibilities of the autologous blood and its components use in patients with hereditary hemostasis disorders. *Transfusiologia*. 2021;22(4):328–42 (In Russ.).
- 19 Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Ohman E.M., Röther J., et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197–206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197
- 20 Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43. DOI: 10.1161/hc0902.104353
- 21 Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378–84. DOI: 10.1172/JCI27196
- 22 Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938–49. DOI: 10.1056/NEJMra0801082
- 23 Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):I22–30. DOI: 10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
- 24 Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. Hoffbrand's essential haematology. Wiley-Blackwell; 2016.

- 25 Blann A.D., Nadar S.K., Lip G.Y. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003;24(24):2166–79. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.10.016 08.021
- 26 Monroe D.M., Hoffman M. What does it take to make the perfect clot?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41–8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000193624.28251.83
- 27 Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res.* 2004;61(3):498–511. DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.11.036
- 28 Cesarman-Maus G., Hajjar K.A. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129(3):307–21. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05444.x
- 29 Esmon C.T. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005;131(4):417–30. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x
- 30 Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1
- 31 Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
- 32 Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011;12(3):204–12. DOI: 10.1038/ni.2001
- 33 Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38(6):1092–104. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.06.009
- 34 Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145–56. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
- 35 Chowdhury A., Sheikh F., Azab S.M., de Souza R.J., Banfield L., Balakrishnan N., et al. Social determinants of health and risk of lower extremity amputation in patients with peripheral artery disease in Canada: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2026;16(2):e109126. DOI: 10.1136/bmjopen-2025-109126
- 36 Conway E.M. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J Thromb Haemost.* 2015;13(Suppl. 1):S121–32. DOI: 10.1111/jth.12950
- 37 Esmon C.T. Crosstalk between inflammation and thrombosis. *Maturitas.* 2004;47(4):305–14. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.12.015
- 38 Комиссаров К.А., Папаян Л.П., Бессмельцев С.С., Головина О.Г., Силина Н.Н., Солдатенков В.Е. и др. Особенности прокоагулянтных изменений в системе гемостаза у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями периферических артерий. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.* 2020;21:829–38.
- 39 Komissarov K.A., Papayan L.P., Bessmeltsev S.S., Golovina O.G., Silina N.N., Soldatenkov V.E., et al. Identities of procoagulant changes of hemostasis in patients with chronic peripheral arterial occlusive disease. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal.* 2020;21:829–38 (In Russ.).
- 39 Skalidis I., D'Angelo L., Akodad M, et al. Ultrasound-Guided Femoral Hemostasis in Peripheral Angioplasty: Real-World Outcomes with Vascular Closure Devices Versus Manual Compression. *Medicina (Kaunas).* 2025;62(1):28. Published 2025 Dec 23. DOI: 10.3390/medicina62010028
- 40 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ.* 2002;324:71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
- 41 Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшеничников А.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции как компонент в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2014;20(3):17–22.
- 42 Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S. Correction of endothelial dysfunction as a component in treatment for atherosclerosis obliterans of lower-limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery.* 2014;20(3):17–22 (In Russ.).
- 42 Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., Robless, P., Mikhailidis, D. P., Stansby, G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub4
- 43 Gerhard-Herman M. D., Gornik H. L., Barrett C., Barsbes N. R., Corriere M. A., Drachman D. E., et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):e71–126. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.007
- 44 Wegerif ECJ, Generaal MI, Vijn LJ, et al. Haemorrhagic Safety Update of CLEAR-PATH: 30 Day and 12 Month Antiplatelet Therapy After Peripheral Angioplasty. *EJVES Vasc Forum.* 2025;65:32–9. Published 2025 Nov 28. DOI: 10.1016/j.ejvsf.2025.11.005
- 45 Шломин В.В., Гусинский А.В., Гордеев М.Л., Михайлов И.В., Майстренко Д.Н., Рахматиллаев Т.Б. и др. Одновременное восстановление кровообращения в аортобедренном и бедренно-подколенном артериальных сегментах полузакрытой петлевой эндартерэктомией. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2017;176(2):28–32. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-28-32
- 45 Shlomin V.V., Gusinskiy A.V., Gordeev M.L., Mikhailov I.V., Maistrenko D.N., Rakhmatillaev T.B., et al. Simultaneous revascularization of aortofemoral and femoropopliteal arterial segments by semiclosed loop endarterectomy. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2017;176(2):28–32 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-2-28-32
- 46 Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- 47 Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., Debus E.S., Nehler M.R., Patel M.R., et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *New Engl J Med.* 2020;382(21):1994–2004. DOI: 10.1056/NEJMoa2000052
- 48 Toth S., Flohr T.R., Schubart J., Knehans A., Castello M.C., Aziz F. A meta-analysis and systematic review of venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing vascular surgery procedures. *J Vasc Surgery Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):869–81.e2. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.03.017
- 49 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet.* 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
- 50 Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., Dagenais G.R., Hart R.G., Shestakovska O. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
- 51 Estruch R., Ros E., Salas-Salvadó J., Covas M. I., Corella D., Arós F. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New Engl J Med.* 2018;378(25):e34. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389

- 52 Fakhry F., Fokkenrood H.J., Spronk S., Teijink J.A., Rouwet E.V., Hunink M.M. Endovascular revascularization versus conservative management for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD010512. DOI: 10.1002/14651858.CD010512.pub2
- 53 Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R., et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;58(1S):S1–109.e33. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.006
- 54 Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):1–52.
Bokeria L.A. Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Phlebology.* 2015;9(4-2):1–52. (In Russ.).
- 55 Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620
- 56 Кузакбирдиева О.Х., Комиссаров К.А., Алексеева Н.Н., Солдатенков В.Е. Перспективы применения фумаратсодержащего инфузионного раствора «Конфумин» у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Трансфузиология.* 2019;20(51):46–7.
Kuzakbirdieva O.Kh., Komissarov K.A., Alekseeva N.N., Soldatenkov V.E. Prospects for the use of fumarate-containing infusion solution “Confumin” in patients with chronic lower limb ischemia. *Transfuziologiya.* 2019;20(51):46–7. (In Russ.).
- 57 Saedon M., Saratzis A., Karim A., Goodyear S. Endovascular Versus Surgical Revascularization for the Management of Chronic Mesenteric Ischemia. *Vasc Endovascular Surg.* 2015 Jan-Feb;49(1–2):37–44. DOI: 10.1177/1538574415585127. Epub 2015 May 11. PMID: 25964291
- 58 Farber A., Menard M.T., Conte M.S., Kaufman J.A., Powell R.J., Choudhry N.K., et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *New Engl J Med.* 2021;387(25):2305–16. DOI: 10.1056/NEJMoa2207899
- 59 De Bruin J.L., Baas A.F., Buth J., Prinssen M., Verhoeven E.L., Cuypers P.W., et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362(20):1881–9. DOI: 10.1056/NEJMoa0909499
- 60 Кузакбирдиева О.Х., Солдатенков В.Е., Чечеткин А.В., Папаян Л.П., Алексеева Н.Н. Влияние инфузионного антигипоксического раствора «Конфумин» на коагуляционные показатели у пациентов при лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Трансфузиология.* 2021;22(3):258–70.
Kuzakbirdieva O.K., Soldatenkov V.E., Chechetkin A.V., Papayan L.P., Silina N.N., Komissarov K.A. Confumin-infusion anti-hypoxic solution for use in the treatment of chronic ischemia of the lower extremities. *Transfuziologia.* 2021;22(3):258–70 (In Russ.).
- 61 Петриков А.С., Дудин Д.В., Дронов С.В., Эйрих В.Р., Шойхет Я.Н. Прогресс реканализации глубоких вен нижних конечностей на фоне пролонгированной антитромботической терапии и содержание D-димеров, C-реактивного белка и гомоцистеина. *Флебология.* 2020;14(3):196–204. DOI: 10.17116/flebo202014031196
Petrikov A.S., Dudin D.V., Dronov S.V., Eyrikh V.R., Shoikhet Ya.N. Lower extremity deep vein recanalization following prolonged antithrombotic therapy and D-dimer, C-reactive protein and homocysteine levels. *Journal of Venous Disorders.* 2020;14(3):196–204 (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202014031196

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.