

## Исследование адаптационных механизмов регуляции микроциркуляторного русла у больных гемофилией

И.Л. Давыдкин<sup>1</sup>, Ю.А. Гергель<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2</sup>, И.В. Куртов<sup>1</sup>, О.Е. Данилова<sup>1</sup>, Т.П. Кузьмина<sup>1</sup>, К.В. Наумова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; <sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»

Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контактные данные: Юлия Анатольевна Гергель [Kossyuy1@yandex.ru](mailto:Kossyuy1@yandex.ru)

**Введение.** Частые кровотечения при гемофилии значительно ухудшают качество жизни больных. Патогенез кровопотери при гемофилии изучен недостаточно, особенно на уровне сосудов, поэтому при данном заболевании необходимо исследование микроциркуляции.

**Цель исследования** — оценить механизмы регуляции перфузии тканей кровью и адаптационные резервы системы микроциркуляции у больных гемофилией.

**Материалы и методы.** Проведена оценка общей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии у 44 больных гемофилией А в возрасте от 14 до 20 лет. Тяжелая форма заболевания была у 59 % больных, средняя — у 32 %, легкая — у 9 % пациентов. В контрольную группу вошли 26 здоровых мужчин в возрасте от 14 до 19 лет. Датчиками снимались показатели кровотока в области указательных пальцев с обеих сторон. У 20 больных гемофилией А выполнена окклюзионная проба.

**Результаты исследования.** У больных гемофилией обнаружены асимметричные изменения параметров микроциркуляции при измерении в области указательных пальцев. В покое при гемофилии выявлено преобладание вазоспазма: снижение показателя перфузии М, увеличение шунтирования крови за счет преобладания миогенного тонуса. Вместе с тем показатели нейrogenного тонуса имели тенденцию к снижению. При окклюзионной ишемии вазоспазм в первые секунды от момента начала воздействия стрессового фактора замедлен.

**Заключение.** Исследование позволило выявить дисрегуляцию тонуса сосудов микроциркуляторного русла у молодых больных гемофилией в покое и при воздействии стрессового фактора в виде кратковременной ишемии. Поэтому при гемофилии с молодого возраста необходим контроль микроциркуляции для своевременной профилактики как кровотечений, так и сердечно-сосудистой патологии, связанной с вазоспазмом.

**Ключевые слова:** гемофилия, кровотечения, микроциркуляция, регуляция перфузии, эндотелий, шунтирование крови

**Для цитирования:** Давыдкин И.Л., Гергель Ю.А., Кудлай Д.А., Куртов И.В., Данилова О.Е., Кузьмина Т.П., Наумова К.В. Исследование адаптационных механизмов регуляции микроциркуляторного русла у больных гемофилией. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(3):54–8.

### Research of adaptation mechanisms of regulation of microcirculatory beds in patients with hemophilia

I.L. Davydkin<sup>1</sup>, Yu.A. Gergel<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>2</sup>, I.V. Kurtov<sup>1</sup>, E.O. Danilova<sup>1</sup>, T.P. Kuzmina<sup>1</sup>, K.V. Naumova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <sup>2</sup>National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Introduction.** Frequent bleeding with hemophilia significantly worsens the quality of life of patients. The pathogenesis of hemorrhage in hemophilia has not been studied enough, especially at the vascular level, so it is necessary to study microcirculation in this disease.

**The purpose of the study** is to assess the mechanisms of regulation of blood tissue perfusion and the adaptive reserves of the microcirculation system in patients with hemophilia.

**Materials and methods.** Total microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry in 44 patients with hemophilia A between the ages of 14 and 20 years. Severe form of the disease was in 59 % of patients, the average — in 32 %, light — in 9 % of patients. The control group included 26 healthy men aged 14 to 19 years. The sensors recorded blood flow in the index fingers on both sides. In 20 patients with hemophilia A, an occlusion test was performed.

**The results of the study.** In patients with hemophilia, asymmetric changes in microcirculation parameters were detected when measured in the area of the index fingers. At rest in patients with hemophilia, the prevalence of vasospasm was revealed: a decrease in the perfusion index M, an increased blood bypass due to the predominance of myogenic tone. However, neurogenic tone indicators tended to decrease. During occlusive ischemia, vasospasm is slowed down in the first seconds after the onset of exposure to the stress factor.

**Conclusion.** The study revealed a dysregulation of the vascular tone of the microvasculature in young hemophilia patients at rest and under the influence of a stress factor in the form of short-term ischemia. Therefore, with hemophilia from a young age, control of microcirculation is necessary for the timely prevention of both bleeding and cardiovascular pathology associated with vasospasm.

**Key words:** hemophilia, bleeding, microcirculation, regulation of perfusion, endothelium, shunting of blood

**For citation:** Davydkin I.L., Gergel Yu.A., Kudlay D.A., Kurtov I.V., Danilova E.O., Kuzmina T.P., Naumova K.V. Research of adaptation mechanisms of regulation of microcirculatory beds in patients with hemophilia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(3):54–8.

**Информация об авторах**

И.Л. Давыдкин: д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>  
Ю.А. Гергель: к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ, e-mail: Kossyy1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9525-0058>  
Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ГНЦ Институт иммунологии, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
И.В. Куртов: к.м.н., заведующий отделением гематологии № 1 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>  
О.Е. Данилова: к.м.н., доцент, заведующая отделением гематологии № 2 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: dani29051978@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>  
Т.П. Кузьмина: ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии СамГМУ, e-mail: tatyana\_kuzmina\_91@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5378-5687>  
К.В. Наумова: ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Сам ГМУ, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3170-1881>

**Information about the authors**

I.L. Davydkin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Development of Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>  
Yu.A. Gergel: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: Kossyy1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9525-0058>  
D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, e-mail: D624254@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
I.V. Kurtov: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hematology Department No. 1 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>  
O.E. Danilova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Hematology Department No. 2 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: dani29051978@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4322-0447>  
T.P. Kuzmina: Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: tatyana\_kuzmina\_91@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5378-5687>  
K.V. Naumova: Assistant of the Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinical Therapy and Transfusiology Samara State Medical University, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3170-1881>

**Вклад авторов**

И.Л. Давыдкин: координация сбора данных, научное редактирование статьи  
Ю.А. Гергель: сбор и интерпретация данных, координация сбора данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи  
Д.А. Кудлай, И.В. Куртов, О.Е. Данилова, Т.П. Кузьмина, К.В. Наумова: интерпретация клинических и лабораторных данных

**Authors' contributions**

I.L. Davydkin: coordination of data collection, scientific editing of the article  
Y.A. Gergel: data collection and interpretation, coordination of data collection, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, scientific editing of the article  
D.A. Kudlay, I.V. Kurtov, O.E. Danilova, T.P. Kuzmina, K.V. Naumova: analysis of research material

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Введение**

В настоящее время в мире около 400 000 мужчин страдают гемофилией, связанной, как правило, с наследственным ухудшением гемостаза из-за дефицита факторов свертывания крови, чаще VIII (гемофилия А) и IX (гемофилия В). В большинстве случаев заболевание имеет либо тяжелое течение, либо средней тяжести, когда уровень дефицитного фактора свертывания крови составляет менее 5 %. Благодаря современному лечению продолжительность жизни пациентов с гемофилией увеличилась [1–6]. В то же время современная заместительная терапия препаратами факторов свертывания крови не всегда позволяет решить проблему кровоточивости при гемофилии [7]. При уровне дефицитного фактора менее 1 % сохраняется возможность появления спонтанных геморрагий, в том числе в суставах, что служит причиной нетрудоспособности молодых мужчин [8]. В настоящее время для больных гемофилией с юношеских лет актуально

выявление факторов предрасположенности к заболеваниям, традиционно связанным с увеличением возраста, например заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В литературе приводятся данные о большей распространенности артериальной гипертензии среди больных гемофилией по сравнению с общей популяцией [9, 10]. Патогенетически важным звеном любого патологического процесса является изменение микроциркуляции, состояние которой при гемофилии изучено недостаточно [11–14]. Актуально исследование особенностей регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла, их адаптационных резервов при гемофилии, которые позволят выявить дополнительные звенья патогенеза данного заболевания.

**Цель исследования** — оценить механизмы регуляции перфузии тканей кровью и адаптационные резервы системы микроциркуляции у больных гемофилией.

## Материалы и методы

Обследованы 44 больных гемофилией А в возрастном диапазоне: 14 лет – 4 (9 %) человека, 15 лет – 6 (13,6 %), 16 лет – 17 (38,7 %), 17 лет – 13 (29,6 %), 18 лет – 3 (6,8 %), 20 лет – 1 (2,3 %), проживающих в Самарской области. Тяжелая форма заболевания была у 59 % больных, средняя – у 32 %, легкая – у 9 % пациентов. В контрольную группу вошли 26 здоровых мужчин: в возрасте 14 лет – 2 (7,7 %) человека, 15 лет – 2 (7,7 %), 16 лет – 10 (38,5 %), 17 лет – 9 (34,6 %), 18 лет – 2 (7,7 %), 19 лет – 1 (3,8 %). Исследование микроциркуляции проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии [12, 13] с помощью прибора ЛАКК–02 (Россия), датчиками снимались показатели кровотока в области указательных пальцев с обеих сторон. Оценивали средние показатели перфузии (М, перф. ед.), коэффициента вариации, отражающего механизмы контроля за перфузией (Кв, %), миогенного (МТ) и нейрогенного (НТ) тонусов, шунтирования (ПШ = МТ/НТ), средней амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне ( $A_{\max}$  Э, перф. ед.) и относительный показатель  $A_{\max}$  Э/М. Критериями исключения при исследовании микроциркуляции были: курение, наличие заболеваний сосудов, отказ от проведения исследования. У 20 больных гемофилией и у всех представителей контрольной группы была проведена окклюзионная проба [12, 13, 15]. Распределение пациентов с гемофилией в данной группе по возрасту и степени тяжести было аналогично распределению по возрасту и степени тяжести заболевания в общей группе обследованных. В ходе ее выполнения манжета тонометра фиксировалась на правом плече. В течение первой минуты осуществлялась регистрация исходного уровня кровотока в области указательного пальца, затем, не прерывая записи, создавалась 3-минутная окклюзия путем быстрого нагнетания воздуха в манжету и поддержания давления на уровне 220–250 мм рт. ст., по истечении указанного времени воздух из манжеты быстро выпускался. В течение последующих 6 мин регистрировались показатели микроциркуляции в ходе восстановления кровотока. Определяли уровни перфузии: исходный (М), максимальный ( $M_{\max}$ ) при реактивной постокклюзионной гиперемии, восстановления ( $M_{\text{восст.}}$ ), резерв микрокровотока (РКК, % =  $M_{\max}/M_{\text{исх.}}$ ), минимальный ( $M_{\min}$ ) – при максимальном сдавлении сосудов манжетой тонометра. Определяли временные интервалы (в секундах): Т2–Т3 – время от начала окклюзии до достижения  $M_{\min}$ ; Т4–Т6 – от начала увеличения перфузии до достижения  $M_{\max}$ ; Т6–Т7 – время полувосстановления перфузии после ишемии. Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 7.0.1. Представление полученных данных проводилось в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16].

## Результаты исследования

У больных гемофилией обнаружены асимметрич-

Таблица 1. Параметры общей микроциркуляции у больных гемофилией  
Table 1. Parameters of general microcirculation in hemophilia patients

Параметры Parameters	Группа Group	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side
		$M \pm m$	$M \pm m$
М, перф. ед. Average perfusion rate	К	$19,37 \pm 0,78$	$18,68 \pm 1,03$
	Б	$16,75 \pm 1,51$	$14,45 \pm 1,01$ ( $p_k = 0,007$ )
Кв, % Coefficient of variation, %	К	$6,45 \pm 0,78$	$6,45 \pm 1,03$
	Б	$10,75 \pm 1,74$ ( $p_k = 0,047$ )	$11,64 \pm 1,93$ ( $p_k = 0,03$ )
МТ Myogenic tone	К	$2,57 \pm 0,18$	$2,80 \pm 0,29$
	Б	$2,80 \pm 0,40$	$3,35 \pm 0,44$
НТ Neurogenic tone	К	$2,05 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,12$
	Б	$2,05 \pm 0,25$	$2,46 \pm 1,42$
ПШ Bypass rate	К	$1,28 \pm 0,09$	$1,32 \pm 0,12$
	Б	$1,50 \pm 0,15$ ( $p_k = 0,04$ )	$1,62 \pm 0,22$ ( $p_k = 0,03$ )
$A_{\max}$ Э, перф. ед. Average amplitude of perfusion fluctuations in the endothelial range	К	$0,56 \pm 0,11$	$0,50 \pm 0,05$
	Б	$0,76 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,14$ ( $p_k = 0,03$ )
$A_{\max}$ Э/М, перф. ед. Relative indicator of fluctuations in perfusion in the endothelial range	К	$2,85 \pm 0,45$	$2,67 \pm 0,34$
	Б	$4,65 \pm 0,78$	$6,55 \pm 1,20$ ( $p_k = 0,02$ )

Примечание. К – контрольная группа; Б – больные гемофилией;  $p_k$  – достоверность разницы показателей по сравнению с контролем с соответствующей стороны тела.

Note. K – control group; B – patients with hemophilia;  $p_k$  – the reliability of the difference in indicators compared with the control on the corresponding side of the body.

ные изменения параметров микроциркуляции при измерении в области указательных пальцев (табл. 1).

У больных гемофилией выявлено снижение показателя М по сравнению с контрольной группой, слева разница достоверна и составила 23 % ( $p = 0,007$ ). При этом Кв у больных увеличен с обеих сторон: справа – на 67 % ( $p = 0,04$ ), слева – на 80 % ( $p = 0,03$ ), что свидетельствует об активации механизмов регуляции тонуса микрососудов при гемофилии. Показатели МТ у больных имели тенденцию к повышению, тогда как показатели НТ – к снижению, в связи с чем ПШ был достоверно увеличен на 15 % справа ( $p_k = 0,03$ ) и 23 % слева ( $p_k = 0,03$ ), что может приводить к ухудшению тканевого микрокровотока. Обращает на себя внимание увеличение  $A_{\max}$  Э с обеих сторон у больных гемофилией, достоверно слева – на 82 % ( $p = 0,03$ ), что свидетельствует о снижении тонуса микрососудов, обеспечиваемого эндотелием. Это подтверждено увеличением относительного показателя  $A_{\max}$  Э/М слева достоверно в 2,4 раза ( $p = 0,02$ ). Известно, что снижение амплитуды осцилляций сочетается с повышением тонуса и жесткости самой сосудистой стенки, и, наоборот, повышение амплитуд является следствием снижения сосудистого тонуса [12].

Установлено, что изменение показателя перфузии зависит от степени тяжести гемофилии: при легкой степени показатель М был снижен на 53 % ( $p = 0,0005$ ), при средней – на 21 % ( $p = 0,01$ ). У больных с тяжелой



гемофилией в 60 % наблюдений он был нормальным или повышенным.

Для оценки адаптационных резервов механизмов регуляции тонуса микрососудов была проведена окклюзионная проба (табл. 2).

**Таблица 2.** Параметры общей микроциркуляции у больных гемофилией при проведении окклюзионной пробы

**Table 2.** Parameters of general microcirculation in hemophilia patients during an occlusion test

Параметры Parameters		Больные Patients		Контроль Control	
		справа right	слева left	справа right	слева left
$M_{\text{исх}}$ , перф. ед.	$M \pm m$	$15,9 \pm 1,1$	$15,6 \pm 1,1$	$16,0 \pm 0,8$	$15,7 \pm 1,4$
$M_{\text{min}}$ , перф. ед.	$M \pm m$	$2,1 \pm 0,6$ $p = 0,04$	$3,2 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,3$
$PF_{\text{max}}$ , перф. ед.	$M \pm m$	$22,0 \pm 0,7$	$20,0 \pm 0,2$	$21,7 \pm 0,7$	$21,9 \pm 0,6$
T2–T3, с	$M \pm m$	$20,7 \pm 7,4$ $p = 0,03$	$29,8 \pm 6,1$ $p = 0,01$	$16,0 \pm 2,0$	$15,3 \pm 2,1$
T4–T6, с	$M \pm m$	$9,7 \pm 2,1$	$11,5 \pm 0,8$	$10,4 \pm 1,6$	$13,4 \pm 3,1$
T6–T7, с	$M \pm m$	$16,8 \pm 9,2$ $p = 0,03$	$17,1 \pm 9,4$	$22,8 \pm 8,5$	$26,9 \pm 7,2$
РКК, % Microblood reserve, %	$M \pm m$	$139,2 \pm 6,3$	$129,4 \pm 11,0$	$128,3 \pm 3,9$	$129,9 \pm 10,5$

**Примечание.**  $p$  – достоверность различий по сравнению с контрольными значениями на соответствующей стороне тела.

**Note.**  $p$  – significance of differences compared with control values on the corresponding side of the body.

В период реактивной постокклюзионной гиперемии, обусловленной дилатацией спазмированных микрососудов, уровень максимальной перфузии у больных гемофилией соответствовал контрольным значениям. Интервал времени от конца периода ишемии до достижения максимальной перфузии (T4–T6), характеризующий вазодилатирующие свойства эндотелия, в группе больных был увеличен на 7 %, слева – на 14%, что отражало склонность к инертности вазодилатации на уровне микрокровотока при гемофилии. Интервал T2–T3, отражающий скорость вазоспазма после воздействия стрессового фактора на фоне активации симпатических влияний, у больных

гемофилией был достоверно увеличен: справа на 29 % ( $p = 0,03$ ), слева – на 49 % ( $p = 0,01$ ). Интервал T6–T7, отражающий период полувосстановления перфузии после реактивной гиперемии, у больных гемофилией укорочен по сравнению с контролем справа – на 26 % ( $p = 0,03$ ), слева – на 36 %, что свидетельствовало об активации тканевых вазоспастических механизмов.

### Обсуждение результатов исследования

Анализ изменений тонуса микрососудов у больных гемофилией выявил у них склонность к снижению перфузии тканей кровью в покое за счет активации регуляторных механизмов, тенденции к повышению МТ, усиления ПШ крови. Данные реакции микроциркуляции, возможно, являются приспособительными и защищают больных гемофилией от частых кровопотерь [17]. В то же время вышеописанное состояние микроциркуляции может способствовать развитию в тканях хронической ишемии, на фоне чего эндотелий начинает вырабатывать вазоактивные вещества, способствующие расширению сосудов в покое [12–15, 18, 19]. Возможно, у больных гемофилией это является причиной инертности прекапиллярных сфинктеров и замедления вазоспазма в первые секунды при стрессе. В условиях более длительной ишемии вазодилататорные свойства эндотелия при гемофилии, возможно, истощаются быстрее, чем у здоровых людей, повышается тонус прекапиллярных сфинктеров за счет миогенной активности, замыкается порочный круг.

### Заключение

Проведенные исследования позволили выявить дисрегуляцию тонуса сосудов микроциркуляторного русла у молодых больных гемофилией. Повышенный спазм микрососудов в состоянии покоя может с увеличением возраста пациентов способствовать развитию у них сердечно-сосудистой патологии. Выявленное замедление вазоспастических реакций в условиях стресса является дополнительным фактором повышенной кровоточивости у больных гемофилией. С молодого возраста при данной патологии требуются контроль состояния микроциркуляции и разработка мер профилактики ее нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beby A.T., Haarmann H. Comparison of annual cost of recombinant factor VIII (full-length vs. B-domain deleted) for treatment of haemophilia A in The Netherlands. *Haemophilia* 2014;20(Issue 2):34–5.
2. Astermark J., Dolan G., Hilberg T., Jiménez-Yuste V., Laffan M., Lassila R., Lobet S., Martinoli C., Perno C.F. Managing haemophilia for life: 4th Haemophilia Global Summit. *Haemophilia* 2014;20(5):1–20. doi: 10.1111/hae.12468.
3. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гуськова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2013;12(3):29–37. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Noskova M.S., Guskova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii*

- v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(3):29–37. (In Russ.).
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(4):31–7. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Avdoshina M.S., Gussyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(4):31–7. (In Russ.).]
  - Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):30–7. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2013;12(2):30–7. (In Russ.).]
  - Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gussyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part I of phase II–III clinical trial. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2015;14(1):65–75. (In Russ.).]
  - Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд. Новосибирск: ФГУП Издательство «Наука», 2018. 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2<sup>nd</sup> ed. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2018. 524 p. (In Russ.).]
  - Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 3. М.: Ньюдиамед, 2005. [Vorobiev A.I. Hematology Guide: in 3 volumes. Vol. 3. M.: Newdiamed, 2005. (In Russ.).]
  - Holme P.A., Combesure C., Berntorp E., Moerloose P.D.E., Tait C. A cross-sectional study of comorbidities and hypertension in patients with hemophilia A and B in Europe – interim results from the H3 study. Haemophilia 2014;20(Issue 2):63.
  - Pocoski J., Ma A., Kessler C.M., Boklage S., Humphries T.J. Cardiovascular comorbidities are increased in US patients with haemophilia A: a retrospective database analysis. Haemophilia 2014;20(Issue 4):472–8.
  - Степанова Т.Ю., Косякова Ю.А., Гаврилова О.И. Сосудистое звено системы гемостаза. В кн: Основы клинической гемостазиологии: монография под ред. И.Л. Давыдкина, В.А. Кондурцева, Т.Ю. Степановой, С.А. Бобылева. Самара, 2009. [Stepanova T.Yu., Kosyakova Yu.A., Gavrilova O.I. Vascular link of the hemostatic system. In: Fundamentals of clinical hemostasiology: monograph; I.L. Davydkin, V.A. Kondurtsev, T.Yu. Stepanova, S.A. Bobylev, eds. Samara, 2009. (In Russ.).]
  - Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: пособие для врачей. М.: Медицина, 2005. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a manual for doctors. M.: Meditsina, 2005. (In Russ.).]
  - Михайличенко Л.А. Эндотелиальный компонент в механизмах регуляции тонуса сосудов парных образований по данным лазерной доплеровской флоуметрии Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2008;4(28):71–80. [Mikhaylichenko L.A. Endothelial component in the mechanisms of regulation of vascular tone of paired formations according to laser Doppler flowmetry. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2008;4(28):71–80. (In Russ.).]
  - Тюренков И.Н., Воронков А.В., Петрова Е.В., Слиецанс А.А., Робертус А.И., Волотова Е.В. Сравнительная оценка вазодилатирующей функции эндотелия при патологиях различного генеза. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2011;4(40):87–90. [Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Petrova E.V., Sliecanas A.A., Robertus A.I., Volotova E.V. Comparative evaluation of vasodilating endothelial function in pathologies of various origins. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2011;4(40):87–90. (In Russ.).]
  - Тихонова И.В., Танканг А.В., Чемерис Н.К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно-здоровых добровольцев. Региональное кровообращение и микроциркуляция 2009;1(29):31–5. [Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. The dynamics of the amplitudes of fluctuations in peripheral blood flow in the development of post-occlusive reactive hyperemia in healthy volunteers. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2009;1(29):31–5. (In Russ.).]
  - Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. 39 p. (In Russ.).]
  - Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Гергель Н.И. Определение патогенетических вариантов гемофилической артропатии с помощью функциональной оценки микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2017;2(62):44–9. [Kosyakova Yu.A., Davydkin I.L., Gergel N.I. Determination of pathogenetic variants of hemophilic arthropathy using a functional assessment of microcirculation. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2017;2(62):44–9. (In Russ.).]
  - Ал-Нувайрах А.А., Тыренков В.В., Качнов В.А., Кольцов А.В. Исследование функции эндотелия у больных с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2011;1(37):53–8. [Al-Nuvayirah A.A., Tyrenkov V.V., Kachnov V.A., Koltsov A.V. Study of endothelial function in patients with gout in combination with metabolic syndrome. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation 2011;1(37):53–8. (In Russ.).]
  - Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Панасенко А.В., Головкин А.С., Артымук Н.В., Тришкин А.Г., Бикметова Е.С. Изменение пролиферативной активности и жизнеспособности эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации. Фундаментальные исследования 2012;7-2:273–7. [Antonova L.V., Matveeva V.G., Panasenkov A.V., Golovkin A.S., Artyumuk N.V., Trishkin A.G., Bikmetova E.S. Change in proliferative activity and viability of human endothelial cells during hypoxia and further reoxygenation. Fundamental'nyye issledovaniya = Basic Research 2012;7-2:273–7. (In Russ.).]