ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Заривчацкий М. Ф., Кравцова Т. Ю.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

PLASMA FACTORS OF HEMOSTASIS IN THE PEPTIC ULCER DISEASE ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Zarivchatsky M. F., Kravtsova T. Yu.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Заривчацкий М. Ф., Кравцова Т. Ю. Плазменные факторы гемостаза при сочетанном течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 45–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-45-49

For citation: Zarivchatsky M. F., Kravtsova T. Yu. Plasma factors of hemostasis in the peptic ulcer disease associated with arterial hypertension. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 45–49. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-45-49

Заривчацкий М. Ф. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 с курсом гематологии и трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования

Кравцова Татьяна Юрьевна
Kravtsova Tatyana Yu.
kravtsova_t@mail.ru
sstv@psma.ru

Резюме

Цель работы — изучить показатели коагуляционного и антикоагулянтного гемостаза, а также системы фибринолиза у пациентов с сочетанным течением язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и артериальной гипертензии (АГ) для прогнозирования и профилактики возможных осложнений. Материалы и методы. Основную группу составили 18 пациентов в период обострения ЯБ ДПК средней степени тяжести с сочетанным течением АГ 1–2 степени, II стадии, высокой (3) группы сердечно-сосудистого риска (средний возраст $47,36 \pm 5,41$ лет). Группы сравнения составили 22 пациента с ЯБ ДПК (средний возраст $40,53 \pm 4,28$ лет), 20 пациентов с АГ (средний возраст $48,72 \pm 6,32$ лет) и 10 практически здоровых людей. Оценивали коагуляционное, антикоагуляционное и фибринолитическое звенья системы гемостаза.

Результаты. Охарактеризованы особенности системы гемостаза у больных с сочетанием ЯБ ДПК и АГ, которые проявляются гиперкоагуляцией, паракоагуляцией и дефицитом фибринолиза, что, возможно, обусловлено метаболической дисфункцией печени.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия, система гемостаза

Summary

The aim of the work is to study the indicators of coagulation and anticoagulant hemostasis, as well as fibrinolysis in patients with duodenal ulcer (DU) and arterial hypertension (AH) in order to predict and prevent possible complications.

Materials and methods. The main group consisted of 18 patients with DU and AH 1–2 degree, stage II, high (3) group of cardiovascular risk (mean age 47.36 ± 5.41 years). Comparison groups consisted of 22 patients with DU (mean age 40.53 ± 4.28 years), 20 patients with AH (mean age 48.72 ± 6.32 years) and 10 healthy people. Coagulation, anticoagulation and fibrinolytic components of hemostasis system were evaluated.

Results. The hemostasis system in patients with UD and AH is characterized, it's manifested by hypercoagulation, paracoagulation and a deficiency of fibrinolysis, which may be due to metabolic liver dysfunction

Keywords: peptic duodenal ulcer, arterial hypertension, hemostasis

Введение

Для язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) свойственны дисфункции всех звеньев гемостаза, которые не являются иницирующими в патогенезе заболевания, однако могут обусловить возникновение желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Сведения о характере нарушений в системе коагуляции противоречивы. По мнению одних авторов [1,2], ЯБ ДПК сопровождается активацией коагуляционного потенциала, других [3], напротив, гипокоагуляцией, которая может стать предпосылкой к развитию ЖКК. Отмечено снижение активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза за счет удлинения времени свертывания по внутреннему и внешнему механизмам. Другие исследования, кроме развития гипокоагуляции, установили резкое возрастание локального фибринолиза в тканях желудка и ДПК, а также повышение общей фибринолитической активности крови в период обострения ЯБ. Указывая на высокую активность локального фибринолиза, авторы объясняют это обильной васкуляризацией слизистой оболочки желудка и ДПК, содержанием в ней большого количества активатора плазминогена, активацией трипсиногена при пенетрирующих язвах и переводом с его помощью плазминогена в плазмин [4].

Изменения гемостаза формируются с периода становления артериальной гипертензии (АГ) и прогрессируют по мере ее развития, в связи с чем их рассматривают как неотъемлемое и важное звено патогенеза. Особое значение придается уровню тромбофилии при АГ, определяющему высокий риск развития ишемической болезни сердца, тромбогеморрагических осложнений и внезапной смерти. Активируется внутренний – активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) – и внешний – протромбинированное время (ПТВ) – механизмы системы коагуляции, развивается гиперфибриногенемия. Параллельно

снижается антикоагулянтная защита. При АГ выявлена депрессия системы фибринолиза. Изменения гемостаза при АГ имеют признаки ДВС-синдрома, особенностью которого является его хроническое течение в фазе гиперкоагуляции. Лабораторные и клинические признаки ДВС-синдрома нарастают по мере гемодинамической эволюции болезни, при этом значительное потребление тромбоцитов, антитромбина III (АТ III) и плазминогена свидетельствуют о декомпенсации и возможности трансформации ДВС-синдрома в манифестную форму с риском развития тромбогеморрагических осложнений [5]. Сдвиги во всех звеньях системы гемостаза формируются уже в самом дебюте АГ, прогрессируя с развитием заболевания.

Гемостаз обеспечивают три взаимодействующих между собой компонента: стенки кровеносных сосудов, тромбоциты и факторы свертывания. Кровотечение из поврежденного сосуда сначала останавливается за счет упругих сил стенки и вазоконстрикции в сочетании с образованием тромбоцитарного тромба. Затем активируются факторы свертывания, которые превращают жидкую кровь в нерастворимый фибриновый тромб, и дефект стенки закупоривается окончательно. После того, как процесс свертывания запущен, происходит последовательная активация факторов свертывания. Коагуляционный каскад завершается превращением фибриногена, растворенного в плазме, в фибрин под действием тромбина. В последующем процесс заканчивается фибринолизом, который приводит к восстановлению нормального кровотока в поврежденном сосуде [6].

Цель работы – определить показатели коагуляционного и антикоагулянтного гемостаза, а также системы фибринолиза у пациентов с сочетанным течением ЯБ ДПК и АГ для прогнозирования и профилактики возможных осложнений.

Материал и методы исследования

Дизайн представлял открытое, контролируемое, параллельное, сравнительное исследование, соответствующее требованиям Хельсинской декларации. Для всех субъектов получено письменное информированное согласие.

Основную группу составили 18 пациентов в период обострения ЯБ ДПК средней степени тяжести с сочетанным течением АГ 1–2 степени, II стадии, высокой (3) группы сердечно-сосудистого риска (средний возраст $47,36 \pm 5,41$ лет). Группы сравнения составили 22 пациента с ЯБ ДПК (средний возраст $40,53 \pm 4,28$ лет), 20 пациентов с АГ (средний возраст $48,72 \pm 6,32$ лет) и 10 практически здоровых людей. Критерии включения в исследование: пациенты с ЯБ ДПК, средней степени тяжести, в период обострения заболевания; пациенты с АГ 1–3 степени, II стадии, высокой (3) группы сердечно-сосудистого риска. Критерии исключения из исследования: несоответствие критериям включения; тяжелые заболевания печени и почек; вторичные АГ; ишемическая болезнь сердца; некоронарогенные

заболевания миокарда; пороки сердца любой этиологии; хроническая сердечная недостаточность выше I функционального класса (NYHA, 1964); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Клиническое обследование пациентов включало опрос и осмотр по традиционной схеме с детализацией жалоб гастроэнтерологического и кардиологического характера. Лабораторное обследование состояло из общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови с определением содержания общего белка, глюкозы, креатинина, трансаминаз, билирубина, амилазы. Комплекс инструментальных методов исследования включал электрокардиографию, фиброгастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Состояние внутреннего коагуляционного каскада определяли по тесту АПТВ методом J. Саен и соавт. (1968), внешнего – по ПТВ (A. Quik, 1966) и уровню фибриногена (P. A. Рутберг, 1961). Для этого использовали реактивы фирмы «Технология-

Стандарт», Барнаул, Россия. Антикоагуляционную систему определяли по количеству антитромбина III (АТ III) методом осажденного белка по К. М. Бишевскому (1983). Использовали реактивы «Анти-тромбин III» («Spinreact», Испания) и биохимический анализатор «Humalyzer 2000» (Германия). Состояние фибринолитической системы оценивали по уровню плазминогена и ХПа-калликреин-зависимому фибринолизу (ХЗФ), изучали реактивами фирмы «Технология-Стандарт», Барнаул,

Россия. Концентрацию плазминогена или резерв плазминогена (РП) определяли с помощью реактивов «ХромоТех-Плазминоген» на биохимическом анализаторе «Humalyzer» 2000 (Германия) [7].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программы STATISTICA – 6,0 (StatSoft, Inc., США). Результаты описаны в виде среднего арифметического значения (М) и стандартного квадратичного отклонения (σ).

Результаты исследования

Болевой синдром определен у всех пациентов с ЯБ ДПК (100%). Диспепсические проявления имели место у 90% пациентов. В 75% наблюдений отмечена сезонность обострений. У 10% в период обострения ЯБ выявлена тенденция к снижению артериального давления (АД). У пациентов с ЯБ ДПК в сочетании с АГ, напротив, отмечалось повышение АД во время обострения ЯБ ДПК. В группе с изолированной АГ преобладали (61,53%) пациенты с 1-й степенью повышения АД. 2-я степень наблюдалась у 23,07%, 3-ья степень – у 15,38% пациентов. При сочетании ЯБ и АГ также преобладали пациенты с 1-й степенью повышения АД – 54,54%. 2-я и 3-ья степени выявлены у 27,27 и 18,18% больных соответственно. Данные физикального осмотра пациентов соответствовали нозологическим единицам. У всех пациентов с ЯБ отмечалась болезненность в эпигастральной области. Размеры печени как у пациентов с ЯБ, так и с АГ, соответствовали нормальным значениям (перкуторные границы, ординаты Курлова). Край определялся как острый или слегка закругленный, безболезненный.

Исследование системы гемостаза при ЯБ ДПК выявило ускорение фибринообразования. В сравнении со здоровыми отмечено укорочение ПТВ (с $14,75 \pm 0,95$ до $13,70 \pm 0,80$ с; $p=0,03$) и удлинение времени Хагеман-зависимого фибринолиза (с $9,0 \pm 1,15$ до $10,79 \pm 2,0$ мин; $p=0,03$; табл. 1).

У пациентов с АГ, в сравнении с другими группами наблюдений, отмечены наивысшие показатели фибриногена ($p<0,001$), хотя значения не выходили за рамки референтных гематологических норм. Выявлено также угнетение системы фибринолиза ($p=0,01$).

У пациентов с сочетанным течением ЯБ ДПК и АГ, в сравнении со здоровыми, отмечена гиперкоагуляция (ПТВ, $p=0,037$) и депрессия фибринолиза (ХЗФ, $p=0,01$; резерв плазминогена, $p=0,012$).

Различий показателя АТ III в исследуемых группах пациентов мы не определили, значения соответствовали уровню здоровых пациентов. Существенных различий показателей плазменного гемостаза при различных нозологических единицах, изученных нами, мы не выявили.

Обсуждение полученных результатов

Результаты нашего исследования не противоречат данным о наличии гипокоагуляции в период обострения ЯБ, которая может способствовать развитию кровотечения. Отмечено снижение активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза за счет удлинения времени свертывания по внутреннему (АПТВ) и внешнему (ПТВ) механизмам [8]. Другие исследования, кроме развития

гипокоагуляции, установили резкое возрастание локального фибринолиза в тканях желудка и ДПК, а также повышение общей фибринолитической активности крови в период обострения ЯБ. Указывая на высокую активность локального фибринолиза, авторы объясняют это обильной васкуляризацией слизистой оболочки желудка и ДПК, содержанием в ней большого количества активатора

Показатель	ЯБ (n=22) 1	АГ (n=20) 2	ЯБ с АГ (n=18) 3	Здоровые (n=10) 4	Р
АПТВ, с	$37,07 \pm 3,05$	$37,40 \pm 4,11$	$37,80 \pm 3,83$	$37,0 \pm 2,16$	$P>0,05$
ПТВ, с	$13,70 \pm 0,80$	$14,0 \pm 1,0$	$14,0 \pm 0,70$	$14,75 \pm 0,95$	$P_{1-4}=0,03$ $P_{2-4}=0,03$ $P_{3-4}=0,03$
Фибриноген, г/л	$2,70 \pm 0,40$	$3,16 \pm 0,28$	$2,88 \pm 0,19$	$2,64 \pm 0,32$	$P_{2-4}<0,001$
ХЗФ, мин	$10,79 \pm 2,0$	$12,56 \pm 2,47$	$12,07 \pm 2,42$	$9,0 \pm 1,15$	$P_{1-2}=0,04$ $P_{1-4}=0,03$ $P_{2-4}=0,01$ $P_{3-4}=0,01$
Резерв плазминогена, %	$102,70 \pm 7,95$	$96,25 \pm 6,27$	$96,0 \pm 8,16$	$107,80 \pm 7,57$	$P_{1-2}=0,01$ $P_{3-4}=0,01$

Таблица 1

Показатели системы гемостаза у пациентов с ЯБ, АГ и сочетанным течением ЯБ и АГ (М±σ)

Примечание:

Р – достоверность различий между соответствующими группами больных; ЯБ – язвенная болезнь, АГ – артериальная гипертензия, АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ПТВ – протромбиновое время, ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз.

плазминогена, активацией трипсиногена при пептизирующих язвах и переводом с его помощью плазминогена в плазмин [9].

У больных с гипертензивными значениями АД нами выявлены факторы тромбофилии: активация по внешнему механизму свертывания (ПТВ, $p=0,028$). Нарастало количество фибриногена ($p=0,00014$). Увеличение концентрации фибриногена, V, VII, VIII, XII факторов свертывания у гипертензивных пациентов подтверждается и другим автором [10]. Нарушения системы фибринолиза у гипертензивных пациентов представлены ее угнетением с увеличением времени ХЗФ ($p=0,01$). Такие изменения в системе гемостаза при АГ, по мнению некоторых авторов, соответствуют понятию хронической формы ДВС-синдрома и представляют высокий риск развития тромбгеморрагических осложнений и внезапной смерти от сердечно-сосудистых осложнений [5].

Для сочетанного течения ЯБ и АГ характерны яркие признаки тромбофилии. Общая направленность изменений характеризовалась тромбофилией, представленной прежде всего гиперкоагуляцией (ПТВ, $p=0,03$) и угнетением фибринолиза (ХЗФ, $p=0,01$; резерва плазминогена, $p=0,012$), что объясняется наличием АГ у данной группы пациентов. Следовательно, при ЯБ в сочетании с АГ имелись признаки повышения гемостатического потенциала, которые не отличались от таковых у пациентов с изолированной АГ. Полученные данные согласуются с результатами некоторых исследователей, где также были отмечена гиперкоагуляция, которая усугубляет нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции, особенно в зоне язвенного дефекта [1, 11]. Нарушения сохраняются и после рубцевания язвы, что создает предпосылки к рецидивированию язвы на том же месте. Мы склонны поддерживать эту точку зрения, однако в литературе имеются противоположные данные.

Наиболее часто снижение уровня факторов свертывания наблюдается при дисфункции печеночных клеток, так как все факторы свертывания, за исключением VIII, синтезируются гепатоцитом. Антикоагулянты, в частности антитромбин, также образуются в печени [6]. Выявленные изменения в системе гемостаза у наших пациентов можно отнести к разряду приобретенных коагулопатий, при которых, как правило, отмечается комплексный дефицит прокоагулянтов. Причиной их развития чаще является филохинонавитаминоз, возникающий вследствие нарушения синтеза или всасывания

витамина К, вытеснения этого витамина из метаболизма его антагонистами или неполного использования филохинона в печени при ее патологии. Вследствие филохинонавитаминоза нарушается синтез протромбина, проконвертина, антигемофильного глобулина В, фактора Стюарта-Прауэра (Х фактор) в печени. Характерный лабораторный признак филохинонавитаминоза – увеличение ПТВ (внешний механизм свертывания). При тяжелом течении приобретенных коагулопатий резко снижается содержание IX и X факторов свертывания крови и, следовательно, нарушается активация свертываемости крови по внутреннему механизму [12].

Возможно, выявленные нами изменения плазменного звена гемостаза как при ЯБ, так и АГ, обусловлены метаболической дисфункцией печени, что согласуется с другими авторами [13]. Полученные данные требуют более четкого определения роли печени в патогенезе как ЯБ, так и АГ.

Не вызывает сомнений, что грамотное диспансерное наблюдение будет способствовать предотвращению прогрессирования язвенного процесса и АГ, устранению симптомов, уменьшению количества госпитализаций, улучшению качества жизни, минимизации осложнений и улучшению жизненного прогноза. Особое внимание, в том числе и по нашим данным, следует обратить на проявления повышенной кровоточивости на коже и видимых слизистых оболочках, возникновение кровоизлияний при незначительных травмах. Основой лечения пациентов являются модификация устранимых факторов риска (прекращение курения, физическая активность, психосоциальные факторы, достижение целевых уровней индекса массы тела, АД, вакцинация против гриппа и др.) и комплексное медикаментозное и, возможно, хирургическое лечение. Наряду с тщательным мониторингом язвенного процесса и АГ динамическое обследование пациентов с сочетанным течением ЯБ ДПК и АГ, на наш взгляд, помимо традиционных функциональных печеночных проб должно включать обязательное определение показателей гемостаза и прежде всего ПТВ. Адекватным методом оценки процессов саногенеза у больных с сочетанной патологией в отдаленном периоде следует считать контроль системы гемостаза. К наиболее чувствительным и доступным диагностическим маркерам тромбофилии необходимо отнести укорочение АПТВ (внутренний механизм коагуляции), уменьшение ПТВ (внешний механизм коагуляции), депрессию ХЗФ (фибринолиз).

Литература | Reference

1. Циммерман Я.С., Суринов В. А. Кининовая активность крови и состояние гемокоагуляции при язвенной болезни с геморрагическим синдромом // Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением. – Краснодар, 1988. – С. 86–92.
Tsimmerman Ya.S., Surinov V.A. Kininovaya aktivnost' krovi i sostoyaniye gemokoagulyatsii pri yazvennoy bolezni s gemorragicheskim sindromom [Kinin blood activity and hemocoagulation state in peptic ulcer with hemorrhagic syndrome]. Trudy «Yazvennaya bolezni»
2. Малков И.С., Насруллаев М. Н., Закирова Г. Л., Хамзин И. И. Современные методы диагностики и лечения острых желудочно-кишечных кровотечений различной этиологии // Казанский мед. ж. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 832–837.
Malkov I. S., Nasrullayev M. N., Zakirova G. L., Khamzin I. I. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya ostrykh zheludочно-kishechnykh krvotacheniy

- razlichnoy etiologii [Modern methods of diagnosis and treatment of acute gastrointestinal bleeding of various etiologies]. Kazanskiy med. zh. – [Kazan medical. g.], 2016, no 6, pp. 832–837.
3. *Бондарев В.И., Бондарев Р.В., Орехов О.А.* Комплексное лечение желудочно-кишечных кровотечений гастродуоденальной зоны // МНС. – 2007. – № 4. – С. 11.
Bondarev V.I., Bondarev R.V., Orekhov O.A. Kompleksnoye lecheniye zheludochno-kishechnykh krvotecheniy gastroduodenal'noy zony [Complex Treatment of Gastrointestinal Bleeding of the Gastroduodenal Zone]. MNS – [MNS], 2007, no 6, p. 11.
 4. *Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курьин А.А.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2004. – 242 с.
Verbitskiy V.G., Bagnenko S.F., Kurygin A.A. Zheludochno-kishechnyye krvotecheniya yavlennoy etiologii: patogenez, diagnostika, lecheniye: Rukovodstvo dlya vrachey [Gastrointestinal bleeding ulcer etiology: pathogenesis, diagnosis, treatment: A guide for doctors]. St. Petersburg, Polytechnic, 2004. 242 p.
 5. Артериальная гипертония и ассоциированные с ней заболевания / Под общ. ред. проф. А.В. Туева. – Пермь: Пресс-тайм, 2007. – 416 с.
Arterial'naya gipertoniya i assotsiirovannyye s ney zabolevaniya [Arterial hypertension and diseases associated with it]. Perm, Press time, 2007. 416 p.
 6. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Под ред. В.В. Щёктова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. – Москва: ГЭОТАР, 2017. – 928 с.
Differentsial'naya diagnostika vnutrennikh bolezney [Differential diagnosis of internal diseases] Moscow, GEOTAR, 2017. 928 p.
 7. *Лычев В.Г.* Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинская книга; Н.Н.: Изд-во НГМА, 2001. – 192 с.
Lychev V.G. Diagnostika i lecheniye disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya [Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation]. Moscow, Medical book; Nizhny Novgorod, NGMA, 2001. 192 p.
 8. *Вербицкий В.Г., Сухомлин А.К., Слепнева Л.В.* Возможности применения инфузионного антигипоксанта натрия фумаровокислого в терапии постгеморрагических нарушений гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях // Экстренная медицина. – 2015. – Т. 15, № 3. – С. 42–50.
Verbitskiy V.G., Sukhomlin A.K., Slepneva L.V. Vozmozhnosti primeneniya infuzionnogo antigipoksanta natriya fumarovokislogo v terapii postgemorragicheskikh narusheniy gemostaza pri gastroduodenal'nykh krvotecheniyakh [The possibility of using fumaric acid infusion antihypoxant sodium in the treatment of post-hemorrhagic disorders of hemostasis in gastroduodenal bleeding]. Ekstrennaya meditsina – [Emergency medicine], 2015, no 3, pp. 42–50.
 9. *Винник Ю.С., Петрушко С.И., Назарьянц Ю.А. и соавт.* Состояние системы гемостаза у больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением // Кубанский научный медицинский вестник – 2013. – Т. 138, № 3. – С. 36–39.
Vinnik Yu.S., Petrushko S.I., Nazar'yants Yu.A. Sostoyaniye sistemy gemostaza u bol'nykh s ostrym yazvennym gastroduodenal'nymkrovotecheniyem [The state of the hemostatic system in patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik – [Kuban Scientific Medical Herald], 2013, no 11, pp. 36–39.
 10. *Minuz P., Patrignani P., Gaino S.* Determinants of platelet activation in human essential hypertension // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 64–70.
 11. *Hasselgren G., Blomqvist A., Eriksson S.* Short and long term course of elderly patients with peptic ulcer bleeding – analysis of factors influencing fatal outcome // Eur. J. Surg. – 1998. – Vol. 164, 9. – P. 685–691.
 12. Трансфузиология: Клиническое руководство / Под ред М.Ф. Заривчацкого. – Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. – с. 900.
Transfuziologiya: Klinicheskoye rukovodstvo [Transfusiology: Clinical guidelines]. Perm, GBOU VPO PGMA im. ak. E. A. Wagner of the Ministry of Health of Russia, 2014. p. 900.
 13. *Яцкевич О.Я., Абрагамович О.О.* Особенности метаболического гомеостаза у пациентов, потерпевших вследствие аварии на ЧАЭС, с коморбидной пептической язвой и гипертонической болезнью // Медицина транспорта Украины. – 2013. – Т. 46, № 2. – С. 42–50.
Yatskevich O.Ya., Abragamovich O.O. Osobennosti metabolicheskogo gomeostaza u patsiyentov, poterpevshikh vsledstviye avarii na CHAES, s komorbidnoy pepticheskoy yavvoy i gipertonicheskoy boleznyu [Features of metabolic homeostasis in patients affected by the Chernobyl accident with peptic ulcer and hypertension]. Meditsina transporta Ukrainy – [Transport of Ukraine], 2013, no 2, pp. 42–50.