

Бокарев И.Н.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У РАЗЛИЧНЫХ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ 50 ЛЕТ. ЧАСТЬ 1

Всероссийская Ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, 129327, Москва, Россия

Для цитирования: Бокарев И.Н. Изучение гемокоагуляции у различных больных в течение 50 лет. Часть 1. *Клиническая медицина*. 2021;99(3):221–227. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-221-227>

Для корреспонденции: Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Bokarev I.N.

HEMOCOAGULATION STUDY IN VARIOUS PATIENTS OVER A PERIOD OF 50 YEARS. PART 1

Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A.Schmidt-B.Kudryashov, 129327, Moscow, Russia

For citation: Bokarev I.N. Hemocoagulation study in various patients over a period of 50 years. Part I. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(3):221–227. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-3-221-227>

For correspondence: Igor.N. Bokarev — MD, PhD, DSc, professor; e-mail: bokarevin@yandex.ru

Received 13.01.2021

Пришло время подводить итоги. Я дожил до того, что стал ведущим специалистом нашей страны в области изучения проблем свертывания крови, президентом Всероссийской ассоциации тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова. Почему? Что же я сделал за почти пятидесятилетнюю работу в этой области?

Я пытался понять тонкие механизмы гемокоагуляции, осуществлял лечение больных с помощью препаратов, влияющих на тромбоз и гемостаз, а также давал возможность собираться ученым и врачам для сообщений об их работах и обсуждать полученные результаты на международных конгрессах. Об этих разделах работы буду рассказывать по отдельности.

Работа моя по изучению свертывания крови началась в госпитальной терапевтической клинике 1-го Московского медицинского института. Сначала в биохимической лаборатории, а затем в созданной А.Л. Мясниковым в 1964 г. клинике коагулологической лаборатории. Будучи студентом-кружковцем кафедры госпитальной терапии, мне удалось освоить основные методы исследования гемокоагуляции и даже сделать научную работу по сопоставлению определения способности крови к свертыванию с помощью метода «Тромботест» (Hita) и протромбинового времени по Квику. Уже в клинической ординатуре и аспирантуре я стал работать врачом-лаборантом в коагулологической лаборатории, где освоил многие лабораторные методы, а также прошел обучение на специальном курсе по изучению гемокоагуляции в МГУ на кафедре, руководимой Б.А. Кудряшовым.

Основываясь на учении Б.А. Кудряшова о наличии в организме противосвертывающей системы крови, я стал изучать влияние глюкокортикоидных гормонов на гемокоагуляцию у больных с различными заболеваниями, которые этими гормонами лечились. В своей диссертации «Влияние лечения глюкокортикоидными гор-

монами на некоторые показатели свертываемости крови при ряде заболеваний в клинике внутренних болезней» мне удалось показать, что глюкокортикоидные гормоны у больных ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, хроническим нефритом, хроническим гепатитом и циррозом печени могут способствовать внутрисосудистому тромбообразованию. Они увеличивали толерантность плазмы к гепарину, снижали фибринолитическую активность крови и повышали уровень антигемофильского глобулина А. Степень изменения этих показателей имела определенное влияние на клинические проявления. Это дало основание рекомендовать врачам, применяющим глюкокортикоидные гормоны, осуществлять контроль за показателями свертывания крови и быть готовыми к применению антикоагулянтной и фибринолитической терапии. В 1967 г. в № 2 журнала «Терапевтический архив» была опубликована моя статья «Влияние лечения глюкокортикоидными гормонами на некоторые показатели свертывания крови» [1]. А в 1968 г. в № 11 журнала «Советская медицина» появилась вторая статья: «Определение антигемофильского глобулина А в плазме больных, получающих стероидную терапию» [2]. Диссертацию я защищал в 1968 г. уже после смерти А.Л. Мясникова, поэтому в числе руководителей диссертации после его фамилии, которая была в рамочке, стояли В.В. Меньшиков и В.С. Смоленский, много сделавшие для качественного оформления диссертации [3]. На защите диссертации Е.И. Чазов и А.С. Сметнев были моими оппонентами.

В 1968 и 1971 гг. я был командирован в Польшу и ГДР, где основательно изучил состояние работ по проблеме свертывания крови в ведущих учреждениях Варшавы, Кракова, Берлина, Лейпцига и Эрфурта. Это позволило мне вводить в клиническую практику методы, дающие информацию о состоянии гемокоагуляции у больных людей. К большой удаче следует отнести то, что по мо-

ему предложению руководство Минздрава заключило договор о сотрудничестве в области гемокоагуляции между 1-м Московским медицинским институтом и Институтом фармакологии и токсикологии Эрфуртской медицинской академии. С нашей стороны руководство было поручено мне, а с немецкой — Фрицу Марквардту — открывателю структуры гирудина. Это сотрудничество сильно способствовало повышению уровня наших исследований.

По поручению руководителя кафедры были написаны и опубликованы две книги: в 1972 г. «Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней» [4] и в 1973 г. — «Нарушения гемостаза и лабораторные методы их диагностики» [5]. Вторая книга была написана совместно с заведующей биохимической лаборатории госпитальной терапии Н.И. Чумаковой.

В 1971 г. я был назначен руководителем межклинической коагулологической лаборатории 1-го Московского медицинского института. Здесь велась работа по изучению механизмов свертывания крови и влиянию антикоагулянтов на течение многих заболеваний. Исследовалась гемокоагуляция у больных ИБС, ревматоидным артритом, хронической пневмонией, волчаночным нефритом, острыми отравлениями, терминальной почечной недостаточностью, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, варикозным расширением вен нижних конечностей, рожистым воспалением, сахарным диабетом и др. И во всех случаях были выявлены определенные отклонения от нормы в показателях фибриногена, фибринолитической активности крови и продуктов распада фибриногена и растворимых комплексов фибрин-мономера. Результаты всех исследований были опубликованы, я перечислю лишь некоторые работы: «Влияние гепаринотерапии на течение пневмоний при остром отравлении», сделанную вместе с В.Г. Ананченко и напечатанную в журнале «Советская медицина», а также «Роль внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе послеоперационных пневмоний у больных раком легкого», которая была написана вместе с моей аспиранткой из онкологического центра О.А. Варламовой и ее вторым руководителем профессором З.В. Павловой и опубликована в журнале «Анестезиология и реаниматология» [6, 7]. Все это заставило думать, что воздействие на свертываемость крови может помочь при лечении многих заболеваний, при которых видимых тромбозов или геморрагических проявлений не имелось. Эти соображения я доложил на 1-й Международной конференции по гемокоагуляции, проведенной в 1974 г., и опубликовал в 1975 г. в статье под названием «Лечение внутренних болезней путем целенаправленной фармакологической регуляции гемостаза» [8] в сборнике научных трудов. Причем этот сборник вышел уже под моей редакцией [9].

Данная идея получила отражение в применении нами такого лечения у больных ревматоидным артритом. Вместе с В.И. Ершовым нами была сделана попытка лечить фибринолизинем тех больных, у которых в клинике преобладали пролиферативные изменения. Тем пациентам,

у которых ревматоидный артрит характеризовался преобладанием экссудативных явлений, назначался ингибитор фибринолиза — эпсилонаминокапроновая кислота. Положительный эффект лечения был отмечен у 86,5% больных в первой группе и у 62,6% больных второй группы. Эта работа была опубликована в журнале «Терапевтический архив» [10] и в немецком журнале *Folia Haematologica* [11].

Вместе с Г.И. Миндлиной мы проводили лечение фибринолизинем больных хронической пневмонией и также получили определенную положительную динамику в течении заболевания [12]. Одновременно с этим вместе с А.Я. Смоляничкиным мы активно занимались изучением функции тромбоцитов при тех же заболеваниях. Наши данные дали основание для того, чтобы предложить классификацию различных дефектов тромбоцитов в клинической практике. Это было осуществлено публикацией в журнале «Клиническая медицина» нашей статьи «Вопросы классификации и диагностики острых форм функциональной недостаточности тромбоцитов» [13]. Нами также были предложены подходы к лабораторной диагностике тромбоцитопатий [14].

Возможность влияния на функции тромбоцитов предполагала и повышение эффективности лечения больных ишемической болезнью сердца. Этому была посвящена статья «Фармакологическое воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза при лечении больных ишемической болезнью сердца», опубликованная в журнале «Кардиология» [15]. Мы проводили изучение эффективности оригинального, содержащего ацетилсалициловую кислоту препарата Микрестин, который был создан нашими коллегами в Эрфуртской медицинской академии, при лечении больных стенокардией и инфарктом миокарда. Результаты были изложены в статье «Лечение ишемической болезни сердца препаратом Микрестин» и опубликованы в журнале «Советская медицина» [16]. В эти же годы в издательстве «Медицина» вышла книга «Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней», которую мы написали вместе с В.А. Люсовым [17].

В 1975 г. мне удалось посетить ведущие центры Швеции, где были достигнуты определенные успехи в диагностике и лечении нарушений гемокоагуляции. Я поработал в Стокгольме в лаборатории создателя гепарина Эрика Ерпеса, которого, к несчастью, живым уже не застал. Там общался с его учеником, выдающимся биохимиком Б. Бломбеком, расшифровавшим структуру фибриногена и создавшим хромогенные субстраты, и М. Бломбек, заведовавшей лабораторией свертывания крови Каролинского центра. В Мальме я работал под руководством И.М. Нильссон, которая активно изучала болезнь Виллебранда (и даже была автором этого названия), а также исследовала антифосфолипидный синдром. Там же под руководством С. Кронберга и благодаря его книге я успешно освоил определение агрегации тромбоцитов на агрегометре. В итоге этой поездки мы получили возможность испытать хромогенные субстраты для определения эффективности действия антикоагулянтов. Результаты были изложены в статье «Применение хро-

могенных субстратов для диагностики нарушений свертывания крови и фибринолиза», которая опубликована в журнале «Терапевтический архив» [18]. О применении хромогенных пептидных субстратов в лабораторной диагностике мы также написали в журнале «Лабораторное дело» [19]. Были начаты исследования роли фактора Виллебранда. В это же время было стало проводиться изучение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [20–22]. Осваивались новые методики, но наряду с этим мы сами, вместе с В.Н. Буторовым, предложили новый метод оценки фибринолитической активности крови [23].

В январе 1977 г. я был командирован в США для изучения вопросов диссеминированного свертывания крови. Три месяца мне довелось работать в Рочестере, в клинике Мэйо, под руководством Ч. Овена, открывателя VII фактора свертывания крови и предположившего существование хронического ДВС-синдрома, в Сан-Франциско в лаборатории Д. МакКея, доказавшего существование ДВС-синдрома, в Чикаго в отделе Хау Квана, в Бостоне в лаборатории Б. Липинского и В. Гуревича. В результате этой поездки удалось ознакомиться с новейшими исследованиями процессов гемокоагуляции, а также освоить новейшую методику определения растворимых комплексов фибрин-мономера (по методу Гуревич–Хатчинсон) и даже выполнить научную работу вместе с П. Дидишаймом: «Взаимосвязь 4-го фактора тромбоцитов с адгезией тромбоцитов, измеряемой в текущей цельной крови». Мне удалось показать, что определение 4-го фактора тромбоцитов в плазме крови более точно отражает взаимодействие тромбоцитов с поверхностью тканей, применяемых при протезировании сосудов, чем подсчет количества тромбоцитов, адгезированных к ней [24].

В клинике Мэйо я также работал совместно с В. Фустером, освоил его метод определения 4-го фактора тромбоцитов и убедился в целесообразности применения ацетилсалициловой кислоты при лечении и профилактике тромбозов.

В клинике Мэйо интерес к фактору Виллебранда, который был выделен в 1972 г., был большим, так как была обнаружена определенная зависимость от него развития атеросклероза. В Рочестере была даже создана ферма свиней с болезнью Виллебранда, у которых атеросклероз практически отсутствовал. С помощью американских коллег я освоил определение фактора Виллебранда с помощью иммуноэлектрофореза и получил от них реактивы для его определения. Моими аспирантами Е.В. Приваловой [25] и В.В. Птушкиным [26] было показано повышение уровня фактора Виллебранда у больных ИБС, а также обнаружена возможность влияния на его содержание с помощью сульфипиразона.

Интерес к фактору Виллебранда предполагал совместную работу с клиникой Мэйо, план которой был составлен, но афганская война осуществлению этих планов воспрепятствовала. Тем не менее к изучению роли этого фактора в развитии тромботических процессов мне пришлось вернуться. Этому способствовало удивительно счастливое обстоятельство. На одном из конгрессов

я познакомился с Джоном О'Брайеном, создателем агрегометра. Он рассказал мне о своем изобретении и даже подарил нам свой удивительный аппарат. Устройство, созданное им, позволяло определять работу комплекса фактора Виллебранда с тромбоцитарными гликопротеидами IIb–IIIa. Мои ученицы Т.В. Несова и И.В. Смирнова изучили активность комплекса фактора Виллебранда с гликопротеидами IIb–IIIa у больных со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом, с атеротромбозом артерий сердца, нижних конечностей и ее зависимость от пола, уровня холестерина, креатинина и гликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа [28, 29]. Изучение значимости развития атеросклероза от различных вариантов фактора Виллебранда было продолжено вместе с З.М. Киселевой [30] и моими учениками Г.Д. Мартюхиной [31] и А.С. Жирником [32].

Общение с Дональдом МакКеем, открывателем ДВС-синдрома, подтвердило мои предположения о целесообразности влияния на гемокоагуляцию при лечении больных различными заболеваниями, не имевших признаков выраженных артериальных или венозных тромбозов. В Бостоне я освоил способ определения растворимых комплексов мономеров фибрина паракоагуляционным методом серийных разведений, предложенным В. Гуревичем. Кроме этого, в лице Ч. Овена, В. Бауи, Д. МакКея и Б. Липинского я приобрел истинных друзей, которые постоянно помогали мне в работе.

В 1979 г. я апробировал, а в 1980 г. защитил докторскую диссертацию «Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови в клинике внутренних болезней» [33]. Главными выводами этой работы надо считать следующие. 1. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови наблюдается при многих хронически протекающих заболеваниях человека, имеющих различные этиологию и патогенез. 2. Степень участия прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза в реализации хронического внутрисосудистого микросвертывания крови неодинакова при различных заболеваниях. 3. Применение противотромботических препаратов оказывает положительное действие на течение патологического процесса при ряде заболеваний при отсутствии клинической картины тромбозов сосудов. Эти положения были основанием для многих работ. Были опубликованы предложения о классификации диссеминированного внутрисосудистого микросвертывания крови [34, 35].

Вместе с В.К. Великовым нами было изучено состояние микросвертывания крови у больных сахарным диабетом [36], диабетической микроангиопатией [37], а также влияние инсулина и производных сульфонилмочевины на хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови при этом заболевании [38]. Моим учеником Я.М. Еной было исследовано внутрисосудистое микросвертывание крови у больных гипертонической болезнью [39]. Вместе с ним и Б.М. Щепотиним была написана книга «Внутрисосудистое свертывание крови», выпущенная в 1989 г. издательством «Здоровья» в Киеве [40]. В.А. Сятковский под моим руководством защитил док-

торскую диссертацию о роли общих и частных механизмов в патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [41]. Внутрисосудистое микросвертывание крови изучалось у больных механической желтухой [42], амилоидозом [43], у лиц с аномальными гемоглобинами [44], у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [45–47], при ангиитах кожи [48], геморрагической роже [49, 50], хронической обструктивной болезни легких и атеротромбозе при наличии тромбофилий [51].

При исследовании тонких механизмов гемокоагуляции проводилось изучение фибриногена низкого молекулярного веса по методике, предложенной Б. Липинским. Обнаружение повышенного уровня фибриногена этого типа означало усиление процессов тромбообразования у больных атеротромбозом и сахарным диабетом [52].

Чрезвычайно важным было предложение американских ученых, вдохновляемых миллиардером А. Роачем, изучить возможность определения предтромботического состояния путем определения «белка — предшественника тромба» (*Thrombus Precursor Protein*). Данный белок представлял собой мономер фибриногена, лишённый пептидов как А, так и В. Мой аспирант О.А. Ермолаева изучила его уровень у больных острым коронарным синдромом и показала, что он был достоверно повышен в начале заболевания и нарастал в течение последующих 6 ч. Чрезвычайно интересным было и то, что этот белок показывал повышение внутрисосудистого свертывания крови и у больных гемофилией по сравнению со здоровыми лицами [53, 54].

Всем этим исследованиям безусловно способствовало то обстоятельство, что начиная с 1980 г. я принимал практическое участие во всех конгрессах Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), Дунайской лиги по борьбе с тромбозами и кровотечениями, в которой был избран членом научного комитета, а также назначен сопредседателем комитета по ДВС-синдрому Международного стандартизационного комитета ISTH.

В 1992 г. в России при Всероссийском научном обществе кардиологов была создана первая самостоятельная организация, объединившая ученых России, занимающихся вопросами свертывания крови, ее патологией и лечением. Она получила название Всероссийская ассоциация тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова. В нашей стране ассоциация стала регулярно проводить научные конференции с международным участием, которые привлекали ведущих специалистов мира из Австрии, США, Великобритании, Швеции, Италии, Франции, Норвегии, Бельгии, Венгрии, Болгарии, Германии и др. С марта 2000 г. Ассоциация тромбозов вместе с Реологическим обществом стала выпускать журнал «Тромбоз, гемостаз и реология», а с 2002 г. — уже самостоятельный журнал «Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов». В обоих журналах я стал исполнять обязанность главного редактора.

Личные контакты с ведущими учеными мира нередко способствовали получению не только научной инфор-

мации, но и труднодоступных реактивов и аппаратуры. Так, известный английский исследователь П. Гафни, показавший, что с помощью определения D-димера можно точно контролировать процесс образования фибрина в крови человека, наладил производство реактивов для выявления уровня D-димера и выслал нам целый ящик этих реактивов бесплатно. После этого определение D-димера проводилось в работах моих учеников [55] и в других лабораториях нашей страны. Так же было и с определением фактора Лейдена, для чего использовались реактивы, подаренные нам голландским коллегой Я.В. тен Кате.

Благодаря этому нам удалось добиться определенных успехов в изучении тромбофилий. Тромбофилии — особенности организма, которые делают его предрасположенным к формированию внутрисосудистых тромбов и в подавляющем большинстве случаев передаются по наследству — стали активно изучаться практически лишь с 90-х годов XX в., несмотря на то, что впервые тромбофилия была описана норвежским ученым О. Эгбергом еще в 1965 г. Мы начали заниматься тромбофилиями с конца 80-х годов XX в. Изучение этого вопроса позволило опубликовать несколько статей о тромбофилиях [56, 57]. К его решению удалось привлечь генетиков и биохимиков. Сотрудник Института биоорганической химии Л.И. Патрушев и моя аспирантка биохимик Е.В. Зыкова создали методики для определения факторов тромбофилий. Результаты их работы были опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных журналах [58–60]. Нами изучались тромбофилии, вызванные дефектом протеинов С и S [61], резистентность к активированному протеину С [62], а также влияние тромбофилий на интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и атеротромбозом [63]. Работа моей ученицы Т.В. Козловой о роли наследственных дефектов в системе гемокоагуляции как факторов риска тромбообразования была защищена в качестве диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук [64].

Нами изучалось влияние тромбофилий в сочетании с другими факторами риска на развитие тромбозов [65]. Большое внимание уделялось оценке влияния тромбофилий на женщин, на беременность и ее результаты. Вместе с сотрудниками Московского областного института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) при изучении тромбофилий нам удалось установить, что у женщин чаще всего встречался полиморфизм в генах МТГФР C677T (33%) и PAI-1 (43%). При этом в 74% встречалось сочетание нескольких вариантов тромбофилий, и 26% были представлены единичными мутациями. Статистически достоверного повышения риска отрицательного исхода беременности у пациенток с сочетанными мутациями по сравнению с мутациями единичными не было выявлено [66]. Также было рекомендовано учитывать тромбофилию, протекающую с акушерскими потерями и ассоциируемую с тромботическими осложнениями, так как это может влиять на дозировку антикоагулянтов и продолжительность терапии. Высказано предположение

о том, что возможными клиническими проявлениями тромбофилии могут быть преэклампсия и метаболический синдром [67].

Все перечисленные исследования привели к мысли о том, что термин ДВС употребляется чересчур часто, без достаточно серьезных оснований, так же как и термин «гиперкоагуляция», и необходимо эту проблему решать принципиально. Об этом будет продолжено во второй части самоотчета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бокарев И.Н. Влияние лечения глюкокортикоидными гормонами на некоторые показатели свертывания крови. *Терапевтический архив*. 1967;2. [Bokarev I.N. The influence of the glucocorticoid hormones on some data of blood coagulation. *Terapevtichesky arkhiv*. 1967;2. (in Russian)]
2. Бокарев И.Н. Определение антигемофильного глобулина «А» в плазме больных, получающих стероидную терапию. *Советская медицина*. 1968;11. [Bokarev I.N. Detection of the antihemophilic globulin A in plasma of patients treated by steroids. *Sovetskaya medicina*. 1968;11. (in Russian)]
3. Бокарев И.Н. Влияние лечения глюкокортикоидными гормонами на некоторые показатели свертываемости крови при ряде заболеваний в клинике внутренних болезней. Дисс... канд. мед. наук. Москва, 1968. [Bokarev I.N. The influence of the glucocorticoid hormones treatment on some data of blood coagulation at the internal medicine clinic. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1968. (in Russian)]
4. Бокарев И.Н. *Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней*. Москва: Издательство 1-го ММИ, 1972. [Bokarev I.N. *Anticoagulants and thrombolytic therapy in the internal medicine clinic*. Moscow: 1st Moscow Medical Institute, 1972. (in Russian)]
5. Бокарев И.Н., Чумакова Н.И. *Нарушения гемостаза и лабораторные методы их диагностики*. Москва: Издательство 1-го ММИ, 1973. [Bokarev I.N., Chumakova N.I. *Disorders of haemostasis and laboratory ways of its diagnosis*. Moscow: 1st Moscow Medical Institute, 1973. (in Russian)]
6. Ананченко В.Г., Бокарев И.Н. и др. Влияние гепаринотерапии на течение пневмонии при остром отравлении. *Советская медицина*. 1976;9. [Ananchenko V.G., Bokarev I.N. et al. Influence of heparin treatment on the pneumonia at the acute poisoning. *Sovetskaya medicina*. 1976;9. (in Russian)]
7. Павлова З.В., Бокарев И.Н., Варламова О.А., Маджуга А.В. и др. Роль внутрисосудистого свертывания крови в патогенезе послеоперационных пневмоний у больных раком легкого. *Анестезиология и реаниматология*. 1978;2:58-62. [Pavlova Z.V., Bokarev I.N., Varlamova O.A. et al. The role of intravascular blood coagulation in the postoperative pneumonia at pulmonary cancer patients. *Anesthesiology and reanimatology*. 1978;2:58-62. (in Russian)]
8. Бокарев И.Н. Лечение внутренних болезней путем целенаправленной фармакологической регуляции гемостаза. В кн. *Новое в методах исследования, диагностике и профилактике важнейших заболеваний. Коагулология*. Москва: Издательство 1-го ММИ, 1975:82-84. [Bokarev I.N. The treatment of diseases by direct pharmacoregulation of haemostasis. In book: *News in methods of diagnosis and prophylactics Important Diseases. Coagulation*. Moscow: 1st Moscow Medical Institute, 1975:82-84. (in Russian)]
9. *Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии*. Сборник научных трудов. Москва: Издательство 1-го ММИ им. И.М. Сеченова, 1975. [Theory and practical aspects of the clinical blood coagulation. The Collection of Scientific Works. Moscow: 1st Moscow Medical Institute, 1975. (in Russian)]
10. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Ершов В.И. Роль системы гемостаза в патогенезе ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 1975; 11:24-31. [Komarov F.I., Bokarev I.N., Ershov V.I. The role of blood coagulation in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Terapevtichesky arkhiv*. 1975;11:24-31. (in Russian)]
11. Smolenski V.S., Bokarev I.N., Ershov V.I. et al. Erfahrungen den Fibrinolyse Aktivatoren und Inhibitoren Anwendung in der Innere Medizin Klinik. *Folia Haematol.* (Leipzig). 1974;101:1.
12. Бокарев И.Н., Миндлина Г.И. и др. Применение фибринолизинотерапии у больных хронической пневмонией. В кн.: *Новые лекарственные средства, новые аспекты некоторых видов лекарственной терапии*. Москва, Медицина, 1974. [Bokarev I.N., Mindlina G.I. et al. The use of the fibrinolysin treatment chronic pneumonia patients. In: *New drugs and new aspects of some medical treatments*. Meditsina. Moscow. 1974. (in Russian)]
13. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Смоляницкий А.Я. Вопросы классификации и диагностики острых форм функциональной недостаточности тромбоцитов. *Клиническая медицина*. 1975;3:84-90. [Komarov F.I., Bokarev I.N., Smolyanitsky A.Y. Classification and diagnosis of the acute forms platelets functional defects. *Klinicheskaya meditsina*. 1975;3:84-90. (in Russian)]
14. Бокарев И.Н., Смоляницкий А.Я. Методы диагностики тромбоцитопатий. *Лабораторное дело*. 1976;4. [Bokarev I.N., Smolyanitsky A.Y. Methods of thrombocytopeny diagnosis. *Laboratornoe delo*. 1976;4. (in Russian)]
15. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Люсов В.А. Фармакологическое воздействие на тромбоцитарное звено гемостаза при лечении больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1978;3. [Komarov F.I., Bokarev I.N., Lusov V.A. Pharmacological influence on platelets in the treatment of ischemic heart disease patients. *Cardiology*. 1978;3. (in Russian)]
16. Комаров Ф.И., Марквардт Ф., Бокарев И.Н., Клекин Г.П., Александрова Н.А. Лечение ишемической болезни сердца, препаратом микростин. *Советская медицина*. 1979;10:66-70. [Komarov F.I., Markwardt F., Bokarev I.N., Kloeking H.P. et al. The treatment of ischemic heart disease patients by mikristin. *Sovetskaya medicina*. 1979;10:66-70. (in Russian)]
17. Люсов В.А., Бокарев И.Н. Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. Москва: Медицина, 1976. [Lusov V.A., Bokarev I.N. The treatment of thrombosis and bleeding in internal medicine clinic. Moscow: Meditsina, 1976. (in Russian)]
18. Бокарев И.Н., Кузнецов В.А., Буторов В.Н. и др. Применение хромогенных субстратов для диагностики нарушений свертывания крови и фибринолиза. *Терапевтический архив*. 1981;2. [Bokarev I.N., Kuznetsov V.A., Butorov V.N. The application of chromogenic substrates for diagnosis of coagulation and fibrinolysis disorders. *Terapevtichesky Arkhiv*. 1981;2. (in Russian)]
19. Бокарев И.Н., Буторов В.Н. и др. Применение хромогенных пептидных субстратов в лабораторной диагностике. *Лабораторное дело*. 1981;8. [Bokarev I.N., Butorov V.N. et al. The application of chromogenic substrates in laboratory diagnosis. *Laboratornoe delo*. 1981;8. (in Russian)]
20. Карташова В.И., Бокарев И.Н. Синдром рассеянного внутрисосудистого свертывания крови. *Советская медицина*. 1978;8. [Kartashova V.I., Bokarev I.N. Disseminated intravascular Coagulation syndrome. *Sovetskaya Meditsina*. 1978;8. (in Russian)]
21. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови у больных ИБС. *Советская медицина*. 1980;8. [Komarov F.I., Bokarev I.N. Chronic intravascular blood mikro coagulation at ischemic heart disease patients. *Sovetskaya Meditsina*. 1980;8. (in Russian)]
22. Персианинов Л.С., Бокарев И.Н., Макасария А.Д. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерстве. *МРЖ*. 1977:Раздел X:5. [Persianinov L.S., Bokarev I.N., Makatsaria A.D. Disseminated Intravascular Coagulation syndrome in obstetrics. *Med. Referat. J.* 1977; Part X:5. (in Russian)]
23. Буторов В.Н., Бокарев И.Н. Возможности метода фибриновых пластин для определения активности компонентов фибринолитической системы крови. *Лабораторное дело*. 1978;5. [Butorov V.N., Bokarev I.N. The opportunity of fibrin plates for the detection of fibrinolytic system of blood. *Laboratornoe delo*. 1978;5. (in Russian)]
24. Бокарев И.Н., Франта Дж., Стрп Дж., Дидишайм П. Взаимосвязь 4-го фактора тромбоцитов с адгезией тромбоцитов, измеряемой в текущей цельной крови. В кн. *Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении* (Сборник научных трудов). Москва, Издательство 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. 1986;137-138 [Bokarev I.N., Franta D., Strop D., Didisheim P. Platelet Factor 4 and its interaction with platelets adhesion in the moving blood. In. *Anticoagulant treatment in clinical practice. New in theory, diagnosis and clinical work*. Collection of scientific works. Moscow. Publ. Moscow Med. Inst. 1986:137-138. (in Russian)]
25. Привалова Е.В. Активность тромбоцитарного звена гемостаза, уровень фактора Виллебранда и фибронектина у больных ишемической болезнью сердца. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 1985. [Privalova E.V. Activity of the platelets component of

- haemostasis, Factor v.Willebrandt level and fibronectin at ischemic heart disease patients. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1985. (in Russian)]
26. Птушкин В.В. Влияние длительного приема препарата сульфипиразона на течение ИБС, тромбоцитарное звено гемостаза, уровни фактора Виллебранда и фибронектина у лиц перенесших острый инфаркт миокарда. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 1988. [Ptushkin V.V. The influence of the long sulfipirason treatment on ischemic heart disease, platelets component of haemostasis, Factor v.Willebrandt level and fibronectin at patients after acute myocardial infarction. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1988. (in Russian)]
 28. Смирнова И.В., Бокарев И.Н. Активность комплекса фактор Виллебранда–гликопротеиды Пб–IIIa у больных атеротромбозом сердца и нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007;12:34–39. [Smirnova I.V., Bokarev I.N. The Activity of factor Willebrandt–glycoproteins Пб–IIIa complex at atherothrombosis of heart and low extremities patients with diabetes mellitus 2-type. *Klinicheskaya meditsina*. 2007;12:34–39. (in Russian)]
 29. Несова Т.Н. Активность комплекса фактор Виллебранда–гликопротеины Пб–IIIa у больных со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 2002. [Nesova T.N. The Activity of factor Willebrandt–glycoproteins Пб–IIIa complex at stable angina pectoris and acute coronary syndrome patients. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 2002. (in Russian)]
 30. Киселева З.М., Бокарев И.Н. Болезнь Виллебранда — современные представления. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000;3:18–21. [Kiseleva Z.M., Bokarev I.N. Von Willebrand's disease. Modern data. *Thrombosis, haemostasis and rheology*. 2000;3:18–21. (in Russian)]
 31. Мартюхина Г.Д. Артериальная гипертензия, атеротромбоз и система факторов Виллебранда. *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов*. 2012;12:72–75. [Martykhina G.D. Arterial hypertension, atherothrombosis and system of Von Willebrand's factors. *Thrombosis, bleedings vascular pathology*. 2012;12:72–75. (in Russian)]
 32. Авдонин П.В., Мартюхина Г.Д., Жирник А.С. Зависимость активности фактора Виллебранда от стадии риска артериальной гипертензии. В кн.: *Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению*. Москва, 2014:7. [Avdonin P.V., Martykhina G.D., Zyrynik A.S. Von Willebrand's factor activity dependence from the risk of arterial hypertension. In: *Thrombosis, haemostasis and vascular pathology: modern approach for diagnosis and treatment*. Moscow, 2014:7. (in Russian)]
 33. Бокарев И.Н. Хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови в клинике внутренних болезней. Автореферат дисс... д-ра мед. наук. Москва, 1980. [Bokarev I.N. Chronic intravascular microcoagulation of blood in internal medical clinic. Thesis of the doctoral medical science dissertation. Moscow, 1980. (in Russian)]
 34. Бокарев И.Н. Диссеминированное внутрисосудистое микросвертывание крови. Вопросы классификации. В кн.: *Материалы II Всесоюзного съезда гематологов и трансфузиологов*, Москва, 1985. С. 457. [Bokarev I.N. Disseminated intravascular microcoagulation of blood. On Classification. In: *Collection of II National meeting of hematology and transfusiology*. Moscow, 1985. P. 457. (in Russian)]
 35. Бокарев И.Н. ДВС-синдром, современные представления и проблемы. *Клиническая медицина*. 1992;2:109–113. [Bokarev I.N. DIC-syndrome. Modern understanding and problems. *Clinical medicine*. 1992;2:109–113. (in Russian)]
 36. Смоленский В.С., Бокарев И.Н., Великов В.К. и др. О хроническом внутрисосудистом свертывании крови у больных сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 1982;1:49–52. [Smolensky V.S., Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Chronic disseminated intravascular coagulation of blood at patients with diabetes mellitus. *Clinical medicine*. 1982;1:49–52. (in Russian)]
 37. Бокарев И.Н., Великов В.К. и др. Хроническое внутрисосудистое свертывание крови у больных диабетической микроангиопатией. *Клиническая медицина*. 1985;4:98–99. [Bokarev I.N., Velikov V.K. et al. Chronic Disseminated intravascular coagulation of blood at patients with diabetics microangiopathy. *Clinical medicine*. 1985;4:98–99. (in Russian)]
 38. Великов В.К., Галкина А.К., Бокарев И.Н. и др. Влияние инсулина и производных сульфонилмочевины на хроническое внутрисосудистое микросвертывание крови при сахарном диабете. *Советская медицина*. 1985;9:91–93. [Velikov V.K., Galkina A.K., Bokarev I.N. et al. Insulin and sulfonilureas derivatives influence on the Chronic disseminated intravascular coagulation of blood at diabetes mellitus. *Sovetskaya meditsina*. 1985;9:91–93. (in Russian)]
 39. Ена Я.М. Внутрисосудистое микросвертывание крови у больных гипертонической болезнью (вопросы патогенеза, клинико-лабораторной диагностики и лечения). Автореферат дисс... д-ра мед. наук. Москва, 1990. [Yena Y.M. Intravascular microcoagulation of blood at arterial hypertension patients (pathogenesis, clinical and laboratory diagnosis and treatment). Thesis of the doctoral medical science dissertation. Moscow, 1990. (in Russian)]
 40. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев: Здоровья, 1989. [Bokarev I.N., Schepotin B.M., Yena Y.M. Intravascular coagulation of blood. Kiev: Zdorovie, 1989. (in Russian)]
 41. Сятковский В.А. Роль общих и частных механизмов в патогенезе диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Автореферат дисс... д-ра мед. наук. Москва, 1992. [Syatkovsky V.A. The role of general and partial mechanisms in pathogenesis of disseminated intravascular coagulation of blood. Thesis of the doctoral medical science dissertation. Moscow, 1992. (in Russian)]
 42. Лопата Ю.М., Бокарев И.Н. и др. Патологическое внутрисосудистое микросвертывание крови у больных механической желтухой. *Советская медицина*, 1982;11:31–36. [Lopata Y.M., Bokarev I.N. et al. Pathologic disseminated intravascular microcoagulation of blood at mechanical jaundice patients. *Sovetskaya meditsina*. 1982;11:31–36. (in Russian)]
 43. Вотякова О.М. Состояние прокоагулянтного и фибринолитического звеньев гемостаза при амилоидозе. Автореферат дисс... канд. мед. наук. Москва, 1991. [Votikova O.M. Procoagulant and fibrinolytic parts of haemostasis at amyloidosis. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1991. (in Russian)]
 44. Савина Т.С. Определение интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови у лиц с аномальными гемоглобинами. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1992. [Savina T.S. Detection of of disseminated intravascular coagulation of blood intensity at persons with hemoglobins anomaly. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1992. (in Russian)]
 45. Ким Ир Хан. Функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1983. [Kim Ir Khan. Functional state of platelets part of haemostasis at chronic unspecific pulmonary diseases patients. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1983. (in Russian)]
 46. Комаров Ф.И., Бокарев И.Н., Ким Ир Хан, Цветкова О.А. Заболевания легких и гемостаз. *Клиническая медицина*. 1986;6:154–158. [Komarov F.I., Bokarev I.N., Kim Ir Khan, Zvetkova O.A. Pulmonary diseases and hemostasis. *Clinical Medicine*. 1986;6:154–158. (in Russian)]
 47. Бокарев И.Н., Ким Ир Хан, Рытjikова М.И. и др. Тромбоцитарное звено гемостаза при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Советская медицина*. 1986;10:20–23. [Bokarev I.N., Kim Ir Khan, Rytjikova M.I. et al. Platelets part of haemostasis at chronic unspecific pulmonary diseases. *Sovetskaya meditsina*. 1986;10:20–23. (in Russian)]
 48. Гурдус В.О. Комплексная патогенетическая терапия больных ангиитами кожи с учетом показателей гемостаза. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1993. [Gurdus V.O. Complex pathogenic treatment of skin angitis patients with the use of hemostasis data. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow. 1993. (in Russian)]
 49. Черкасов В.Л., Бокарев И.Н., Бабакулиева Т.М. Состояние гемостаза при геморрагическом синдроме у больных рожей. *Клиническая медицина*. 1986;11:88–91. [Cherkasov V.L., Bokarev I.N., Babakulieva T.M. State of hemostasis in bleeding syndrome at patients with erysipelas. *Clinical Medicine*. 1986;11:88–91. (in Russian)]
 50. Черкасов В.Л., Бокарев И.Н., Бабакулиева Т.М., Смоляницкий А.Я. Нарушения гемостаза и фибринолиза при геморрагической роже. *Советская медицина*. 1989;10:105–108. [Cherkasov V.L., Bokarev I.N., Babakulieva T.M., Smolyanitsky A.Y. Hemostasis and fibrinolysis disorders haemorrhagic erysipelas. *Sovetskaya meditsina*. 1989;10:105–108. (in Russian)]
 51. Шелест Е.А., Шуганов А.Е., Патрушев Л.И., Бокарев И.Н. Тромбофилии и интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом. *Рациональная фармакотерапия в*

- кардиологии. 2014;10(3):293–298. [Shelest E.A., Shuganov A.E., Patrushev L.I., Bokarev I.N. Thrombophilias and intravascular microcoagulation of blood intensity at persons with chronic obstructive pulmonary disease and atherothrombosis. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(3):293–297. (in Russian)]
52. Доронина А.М., Липинский Б., Бокарев И.Н. Фибриногены и их роль в атерогенезе при сахарном диабете. *Клиническая медицина*. 2007;7:40–44. [Doronina A.M., Lipinski B., Bokarev I.N. Fibrinogens and their role in atherogenesis at diabetes mellitus. *Clinical Medicine*. 2007;7:40–44. (in Russian)]
53. Ермолаева О.А. Белок — предшественник тромба (растворимый комплекс фибрин-мономера) у больных острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 2003. [Ermolaeva O.A. Thrombus Precursor Protein (soluble fibrin-monomer complex) at acute coronary syndrom patients (myocardial infarction, unstable angina). Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1993. (in Russian)]
54. Bokarev I., Ermolaeva O. Continuous intravascular coagulation of Patients with Hemophilia. Hemophilia-200 World Congress. Montreal. July 16-21.2000. n20.
55. Зеленчук Н.М. Влияние антиагрегантов тиклида и диабетона на течение диабетической микроангиопатии. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1990. [Zelenchuk N.M. The influence of antiaggregants tiklid and diabeton on the diabetical microangiopathy. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow. 1990. (in Russian)]
56. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. *Клиническая медицина*. 1991;8. [Bokarev I.N. Thrombophilias state and their clinical aspects. *Clinical medicine*. 1991;8. (in Russian)]
57. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Что такое тромбофилии сегодня? *Клиническая медицина*. 2013;91(12):4–9. [Bokarev I.N., Popova L.V. What means thrombophilia to day? *Clinical medicine*. 2013;91(12):4–9. (in Russian)]
58. Patrushev L., Zykova E. Bokarev I. et al. New DNA diagnostic system for detection of Factor V Leiden. *Thrombosis Research*. 1998;92: 251–259.
59. Зыкова Е.С., Патрушев Л.И., Бокарев И.Н. и др. Новые аллель-специфические праймеры для обнаружения мутации Лейден в экзоне 10 гена фактора V при тромбофилии. *Биоорганическая химия*. 1997;23(3):205–210. [Zykova E., Patrushev L., Bokarev I. et al. New allele-specific primers for detection of Leidens mutation in exon X Factor V gen in thrombophilia. *Bioorganicheskaya khimiya*. 1997;23(3):205–210. (in Russian)]
60. Зыкова Е.С. Разработка универсальной системы ДНК-диагностики, основанной на ПЦР, и ее использование для обнаружения мутации Leiden у больных венозными тромбозами. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Москва, 1998. [Zykova E.S. The development of system DNA-diagnostic, based on PSR and its use for detection of Factor V Leiden at patients with thrombosis of veins. Thesis of the Candidate biological science dissertation. Moscow, 1998. (in Russian)]
61. Кондратьева Т.Б. Влияние оральных антикоагулянтов на интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и уровни протеинов С и S. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1994. [Kondrateva T.B. Oral anticoagulant influence on the intensity of intravascular blood coagulation and level of proteins C and S. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow. 1994. (in Russian)]
62. Попова Л.В. Резистентность к активированному протеину Си у больных с тромбозами артерий. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 1998. [Popova L.V. Resistance to activated protein C at patients with arterial thrombosis. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow, 1998. (in Russian)]
63. Шелест Е.А. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких атеротромбозом и тромбофилиями. Автореферат дисс. канд. мед. наук. Москва, 2015. [Shelest E.A. Intensity of intravascular microcoagulation of blood at persons with chronic obstructive pulmonary disease, atherothrombosis and thrombophilias. Thesis of the Candidate medical science dissertation. Moscow. 2015. (in Russian)]
64. Козлова Т.В. Наследственные дефекты в системе гемокоагуляции как факторы риска тромбобразования. Автореферат дисс. д-ра мед. наук. Москва, 2006. [Kozlova T.V. Inherited defects in blood coagulation system as risk-factors of thrombus formation. Thesis of the Doctor medical science dissertation. Moscow. 2006. (in Russian)]
65. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Голубь А.В., Коваленко Т.Ф., Кондратьева Т.Б., Патрушев Л.И. Влияние тромбофилий в сочетании с другими факторами риска на развитие тромбозов. *Качество и жизнь*. 2016;4(12):408–416. [Bokarev I.N., Popova L.V., Golub A.V. et al. The influence of thrombophilias in combination with other risk-factors on thrombus formation. *Quality and life*. 2016;4(12):408–416. (in Russian)]
66. Bokarev I.N., Melnikov A., Golub A., Popova L., Petrushin V. Thrombophilia and pregnancy. Thesis and report in 18-th Danubian League against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders. Sarajevo, 2015.
67. Мельников А.П., Петрухин В.А., Попова Л.В., Голубь А.В., Ильич А.В., Бокарев И.Н. Гепаринотерапия при патологии беременности и врожденной тромбофилии. *Тромбозы, кровоточивость и патология сосудов*. 2016;14:63–66. [Melnikov A.P., Petrushin V.A., Golub A., Popova L., Bokarev I.N. Heparinotherapy at the pathology of pregnancy and inherited thrombophilias. *Thrombosis, bleedings and vascular pathology*. 2016;14:63–65. (in Russian)]