

На правах рукописи

Мжаванадзе Нина Джансуговна

**ГЕМОСТАТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Рязань – 2021

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

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хирургии артериальной патологии

Сапелкин Сергей Викторович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии

Казаков Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2022 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru
Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Н. Никулина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания периферических артерий (ЗПА) атеросклеротической этиологии, или облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, занимают третье по распространенности место в структуре атеросклеротического поражения артерий после ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемии головного мозга. Консервативное лечение, рентгенэндоваскулярные и открытые оперативные вмешательства предлагают широкий выбор в улучшении качества жизни и прогноза заболевания у больных с периферическим атеросклерозом. Несмотря на это, со временем у пациентов регистрируются прогрессирование атеросклероза, развитие тромбозов и рестенозов после проведенного лечения, что в итоге приводит к неудовлетворительным исходам, повышению инвалидности и летальности (Казанцев А.В. и соавт., 2011; Katsanos K. et al., 2018; Папоян С.А. и соавт., 2018).

Важную роль в развитии различных осложнений периферического атеросклероза, включая тромботические, играют нарушения системы гемостаза, в том числе гемостатического звена дисфункции эндотелия (Момот А.П. и соавт., 2010; Синьков С.В. и соавт., 2017). Большинство авторов признают дисфункцию эндотелия основным предиктором сердечно-сосудистых событий, а эндотелий характеризуется как обособленный вид «ткани», участвующей в развитии широкого спектра патологических состояний и неблагоприятных исходов (Попова, А.А. и соавт., 2010; Полонецкий, О.Л. и соавт., 2012).

Эндотелиальная дисфункция – это сложный многогранный процесс, основным проявлением которого является нарушение синтеза большого количества биологически активных веществ, участвующих в процессах вазоконстрикции и вазодилатации, воспаления, коагуляции, ангиогенеза (Петрищев Н.Н., 2003; Карпов Ю.А. и соавт., 2003). Многочисленные исследования, проведенные в последние десятилетия, были посвящены изучению дисфункции эндотелия с позиций выработки оксида азота (II) (nitric oxide, NO) и оценке сигнальных путей NO, про- и противовоспалительных

медиаторов, взаимодействия с тромбоцитами, в то время как роль коагуляционных маркеров дисфункции эндотелия, а также их взаимосвязь с факторами свертывания остается до конца не изученной у больных с атеросклерозом. Факторы, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно разделить на две группы — протромбогенные (коагуляционные, гемостатические), включая фактор коагуляции VIII (FVIII), фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF), ингибитор активации плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), растворимые эндотелиальные рецепторы протеина С (soluble endothelial protein C receptor, sEPCR), и атромбогенные. Во время инвазивного (оперативного) вмешательства происходит неизбежное травмирование эндотелия, приводящее к его дисфункции. Изменения в структуре или функции эндотелиоцитов имеют важнейшее значение в повреждении сосудов, и, таким образом, оценка кинетического профиля, особенностей секреции и активности различных биологических веществ, специфичных для эндотелия может помочь в оценке биомаркеров как острого, так и хронического сосудистого повреждения. К основным маркерам дисфункции эндотелия, непосредственным образом участвующим в гемостазе, и которым посвящена данная работа, относят фактор коагуляции FVIII, vWF, PAI-1, sEPCR и NO.

Изменение активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия при естественном течении периферического атеросклероза либо в послеоперационном периоде при использовании современных методов лечения, чрескожных или открытых, как *in vitro*, так и *in vivo*, в клинике, могут играть важную роль в понимании патогенеза развития различных осложнений, в т.ч. тромботических.

Цель исследования

Улучшение результатов консервативного, эндоваскулярного, открытого хирургического лечения у пациентов с периферическим атеросклерозом и создание моделей прогнозирования неблагоприятных исходов на основании оценки показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия.

Задачи исследования

1. Определение оптимального метода для рутинного лабораторного изучения влияния материалов, используемых при реконструктивных артериальных вмешательствах (политетрафторэтилен - ПТФЭ, полиэтилентерефталат - ПЭТ, нитинол), на первичную культуру эндотелиальных клеток пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) *in vitro*.
2. Оценка миграционной активности первичной культуры HUVEC при воздействии ключевых материалов, применяемых в реконструктивной артериальной хирургии с целью изучения потенциальной эндотелизации сосудистых протезов.
3. *In vitro* изучение активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, антигена vWF (АГ vWF), метаболитов NO) при воздействии ПТФЭ, ПЭТ и нитинола на первичную культуру эндотелиоцитов HUVEC.
4. Изучение показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия у пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии.
5. Изучение изменения показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия у пациентов с периферическим атеросклерозом в зависимости от выбранного вида лечения.
6. Установление ассоциации между активностью и уровнями показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия и развитием неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом.
7. Разработка прогностических моделей развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена эндотелиальной дисфункции (ЭД) и сопутствующей патологии.

Научная новизна

В рамках экспериментальной части исследования проведена *in vitro* оценка метаболической (митохондриальной) активности ключевых элементов сосудистой стенки, эндотелиоцитов, на примере первичной культуры HUVEC, изучение миграционной активности культуры эндотелиоцитов, а также показателей активности и уровня параметров гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, метаболитов NO) при воздействии основных материалов, применяемых в реконструктивной артериальной хирургии (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол).

В рамках клинической части диссертационного исследования у 167 больных с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии при различных методах хирургического лечения (консервативное, эндоваскулярное, открытое хирургическое) впервые выполнена интегральная оценка показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR, АГ vWF, метаболитов NO) в зависимости от характера и протяженности поражения артериального русла, тяжести ишемии, наличия сопутствующей патологии. Разработаны прогностические модели развития неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в зависимости от активности и уровня показателей гемостатического звена дисфункции эндотелия, наличия сопутствующей патологии.

Теоретическая значимость работы

Полученные результаты используются в учебной работе высших медицинских учебных заведений для подготовки врача-лечебника, подготовке научно-педагогических кадров вузов. Результаты исследования окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний о коагуляционном звене эндотелиальной дисфункции. Проведено *in vitro* изучение активности и уровней показателей функции эндотелия, ассоциированных с гиперкоагуляцией, при воздействии различных материалов, используемых в

реконструктивной артериальной хирургии (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол) на клеточные элементы сосудистой стенки, в частности, первичные культуры HUVEC.

Практическая значимость работы

Результаты диссертационного исследования применяются в практическом здравоохранении, а именно в сосудистой хирургии, ангиологии, кардиологии. В рамках клинической части эксперимента показана высокая прогностическая роль оценки гемостатических маркеров дисфункции эндотелия (активности FVIII, vWF, уровней PAI-1, sEPCR и метаболитов оксида азота (II) NO, суммарной концентрации нитратов и нитритов, как интегрального показателя функции эндотелиоцитов) в развитии неблагоприятных исходов заболеваний периферических артерий атеросклеротической этиологии, а именно: рестеноза, инфаркта миокарда, летальных исходов, что может оказать существенное влияние на тактику лечения пациентов с периферическим атеросклерозом и улучшение прогнозов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гемостатическое звено дисфункции сосудистого эндотелия играет существенную роль в патогенезе периферического атеросклероза, включая развитие грозных осложнений: рестеноза, тромбоза артерий конечностей, инфаркта миокарда и летальных исходов.

2. Для пациентов с периферическим атеросклерозом характерны измененные активность и уровни гемостатических маркеров дисфункции эндотелия, степень выраженности которых зависит от тяжести ишемии, особенностей поражения артериального русла нижних конечностей и сопутствующей патологии, при этом для больных с критической ишемией виде язвенно-некротических изменений, прогрессированием атеросклероза и развитием рестеноза характерно истощение «гемостатического» потенциала эндотелия по параметрам активности VIII, vWF и уровню sEPCR, соответственно.

3. *In vitro* изучение дисфункции эндотелия на первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC в рамках экспериментальной части диссертационного

исследования доказало наличие статистически значимых различий по параметрам метаболической, миграционной и коагуляционной активности культуры клеток при воздействии основных материалов, используемых в сосудистой хирургии (ПТФЭ, ПЭТ, нитинол), что следует учитывать при *in vivo* изучении процессов гиперкоагуляции, тромбоза, рестеноза и эндотелизации синтетических протезов и эндопротезов.

4. У больных периферическим атеросклерозом изучение уровня растворимых эндотелиальных рецепторов протеина С позволяет прогнозировать развитие рестеноза после эндоваскулярных вмешательств, а также риски развития новообразований, что может способствовать ранней диагностике и лечению с улучшением прогноза жизни.

5. Оценка активности протеина С позволяет прогнозировать рестеноз после открытых (шунтирующих) операций с использованием синтетических протезов.

6. Изучение активности vWF и уровня метаболитов NO у больных с периферическим атеросклерозом с сопутствующей гипертонической болезнью позволяет оценить вероятность развития летальных исходов.

7. Определение активности маркеров гемостатического звена дисфункции эндотелия FVIII и vWF позволяет выявить уязвимых в отношении развития инфаркта миокарда лиц с периферическим атеросклерозом.

8. Изучение уровня метаболитов оксида азота II (NO) у пациентов с периферическим атеросклерозом, которым показано выполнение открытых (шунтирующих) операций с использованием сосудистых протезов, позволяет выявить больных с повышенными рисками осложнений: развитием рестеноза зоны артериальной реконструкции, потерей конечности, а также летальными исходом.

9. В случае выполнения эндоваскулярных вмешательств, определение активности FVIII и уровня sEPCR у пациентов с периферическим атеросклерозом, в т.ч. с сопутствующим сахарным диабетом, позволяет оценить риски рестеноза.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена широким спектром клинических наблюдений, использованием современных биохимических и коагуляционных методик, а также применения *in vitro* исследований на культурах клеток на оборудовании мирового уровня с использованием реактивов высокого качества от ведущих производителей.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнила сбор всех материалов, осуществляла оценку результатов исследования, сформировала базу данных и проводила дальнейший анализ ее результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Основные положения данной диссертации внедрены в клиническую практику отделений сосудистой хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Областная клиническая больница», а также в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научной-теоретической конференции РязГМУ (Рязань, 2016), 23 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2017), I Съезде хирургов ЦФО РФ (Рязань, 27-29 сентября 2017), XXXIII Международной конференции РоАиСХ (Сочи, 2017), 24 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018), XXXIV Международной конференции РоАиСХ (Ярославль, 2018), научно-теоретической конференции РязГМУ (Рязань, 2018), IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов,

аспирантов, ординаторов с Международным участием (Россия, 2018), X Юбилейной конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Беларусь, 2018), XXIII ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2019), V Всероссийской с международным участием конференции «Актуальные вопросы студенческой медицинской науки и образования» (Рязань, 2019), 26th Annual ASCTS Meeting (24-27 May 2018 Moscow, Russia), 68th International ESCVS Congress (May 22-25, 2019, Groningen, The Netherlands), научно-теоретической конференции РязГМУ (Рязань, 2020), XIII Съезде хирургов России (онлайн, 2020), Российском форуме по тромбозу и гемостазу (онлайн, 08-10 октября 2020), научной конференции РязГМУ к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (онлайн, 2020), 26-м всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (онлайн, ноябрь, 2020), научно-теоретической конференции РязГМУ (Рязань, 2021), XXXVI Международной конференции РоАиСХ (Казань, июнь 2021), ежегодной 35-й конференции ESVS (онлайн, Роттердам, Нидерланды, сентябрь, 2021).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 32 научных труда, из них 13 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 8 – в изданиях, входящих в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, издана 1 научная монография, 1 учебное пособие, получено 3 патента РФ на изобретение, внедрено 2 рационализаторских предложения.

Объем и структура диссертации

Объем работы составляет 217 страниц печатного текста, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов клинического, экспериментального исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 63 рисунками, 19 таблицами, 5 клиническими примерами. Список литературы содержит 261 источник, из которых 41 отечественных и 220 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментальная часть исследования выполнена в Лаборатории клеточных технологий ЦНИЛ и НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Клиническая часть работы выполнена на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России на базе отделений сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД и ГБУ РО ОКБ в период с 2016 по 2020 гг.

В рамках экспериментальной части диссертационного исследования *in vitro* на первичной культуре HUVEC изучались активность vWF, FVIII, уровень PAI-1, sEPCR, а также уровень метаболитов NO как ключевых гемостатических маркеров ЭД. Исследование проводилось при инкубировании культуры HUVEC с эндотелиальной ростовой средой и воздействии ключевых искусственных материалов, используемых в реконструктивной артериальной хирургии, включая политетрафторэтилен – ПТФЭ, полиэтилентерефталат – ПЭТ (дакрон), никелид титана – нитинол, аналогично применявшимся материалам для артериальных реконструкций в рамках клинической части работы. После выделения первичных культур HUVEC от здоровых доноров проводилось подтверждение принадлежности полученных клеток к эндотелиальным при помощи метода иммуноцитохимии с использованием маркеров CD31 и vWF (рис. 1).

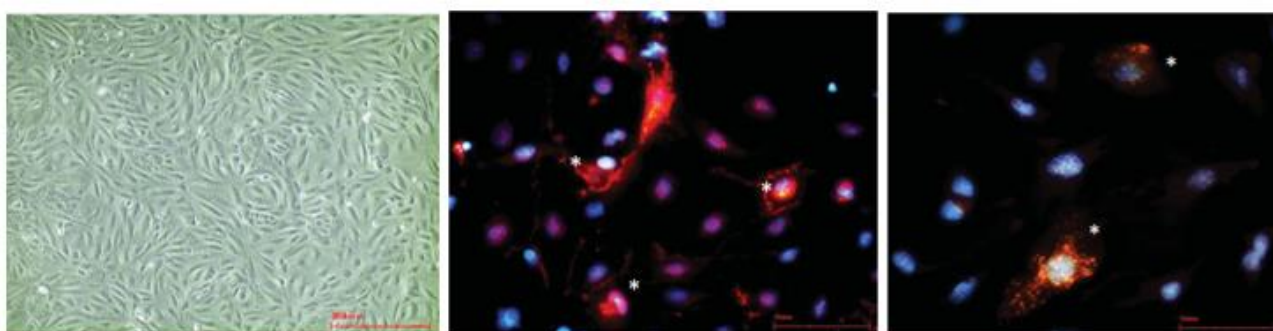


Рисунок 1 - Слева – эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC) *in vitro*. Ув. X 200

По центру – CD31 на мембране культуры первичных эндотелиоцитов HUVEC (*).

Иммунофлюоресценция. Ядра окрашены DAPI. Ув. X 400

Справа – Фактор фон Виллебранда (vWF) в цитоплазме культуры первичных эндотелиоцитов HUVEC (*). Иммунофлюоресценция. Ядра окрашены DAPI. Ув. X 400

Далее изучались метаболическая (митохондриальная) активность культур эндотелиальных клеток при помощи MTS-теста, миграционная активность первичной культуры HUVEC при помощи скарификационного теста с последующей фотодокументацией и обработкой изображений в программе ImageJ; оценивалась активность VWF, FVIII, уровень PAI-1, sEPCR, а также уровень метаболитов NO как ключевых гемостатических маркеров дисфункции эндотелия в кондиционной среде; непосредственно в культуре клеток методом вестерн-блот изучалась экспрессия белков vWF и PAI-1.

В рамках клинической части работы исследование было организовано как открытое проспективное когортное. В нём приняли участие 167 человек со 2б-4 стадией хронической ишемии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна (категории 3-5 Rutherford) вследствие заболевания периферических артерий атеросклеротической этиологии. Пациенты были разделены на 3 группы.

Группа I – консервативное лечение согласно клиническим рекомендациям, принятым на территории Российской Федерации (n=52);

Группа II – рентгенэндоваскулярные ангиопластика (чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика, ЧТБА) и/или стентирование артерий нижних конечностей (n=55);

Группа III – реконструктивные шунтирующие операции на артериях нижних конечностей с использованием синтетических протезов (n=60).

Выбор в пользу того или иного вида лечения был сделан после тщательного изучения клиники и анамнеза заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов диагностики, с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациента, а также воли самого больного.

Пациентам проводились: физикальный осмотр с регистрацией жизненно важных показателей при включении в исследование, через 3, 6 и 12 месяцев в зависимости от выбора метода лечения, ультразвуковая доплерография с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей с использованием сканеров Sono Scape S20 (Китай) и eSaote Lab Seven (Италия), ангиографическое исследование на ангиографах

Philips «Integris 5000» и Siemens Axiom Artis (Германия), электрокардиография при помощи электрокардиографа Kaden ECG-9012 (Китай).

При включении в исследование всем больным выполнялся забор периферической венозной крови для исследования активности и уровня следующих гемостатических маркеров дисфункции эндотелия: активность и уровень vWF, активность FVIII, уровень PAI-1 и sEPCR методом иммуноферментного анализа, активность протеина С; уровень метаболитов NO. Коагуляционные исследования проводились на автоматическом коагулометре SYSMEX CA 660 (Япония), иммуноферментные – на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurit (Dynex, США), оценка уровня метаболитов NO - на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.», США). Контрольные исследования проводились пациентам через 3 месяца после выполнения рентгенэндоваскулярных либо открытых оперативных вмешательств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальная часть исследования

Изучение метаболической активности первичной культуры HUVEC

В ходе *in vitro* эксперимента по изучению метаболической (митохондриальной) активности первичной культуры HUVEC при воздействии материалов, используемых для артериальных реконструктивных вмешательств, включая ПТФЭ, ПЭТ (дакрон) и нитинол, наименьшие средние значения оптической плотности отмечались в группе ПЭТ, наибольшие – в группе контроля (рис. 2).

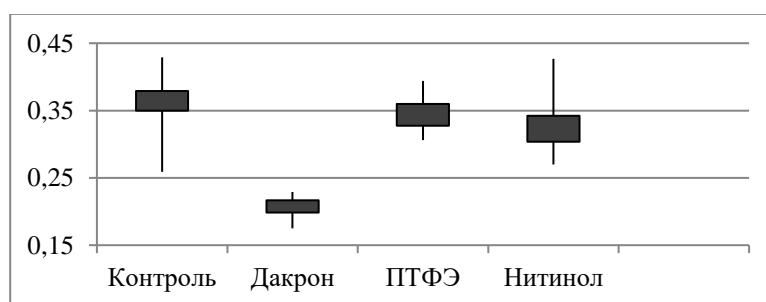


Рисунок 2 – Сравнение значение оптической плотности в исследуемых группах

Примечание: статистически значимые различия были обнаружены между группой контроля и дакрона ($p < 0,001$), контроля и ПТФЭ ($p = 0,037$), контроля и нитинола ($p < 0,001$), дакрона и ПТФЭ ($p < 0,001$), ПТФЭ и нитинола ($p = 0,006$), дакрона и нитинола ($p < 0,001$)

В ходе эксперимента было показано, что в аналогичном объеме материала (участки протезов размером приблизительно 5 x 5 мм, все массой 25мг) наибольшее угнетение метаболической (митохондриальной) активности первичной культуры HUVEC показал ПЭТ (дакрона). Исследование оптической плотности для ПЭТ продемонстрировало угнетение метаболической активности культуры клеток на 41,7% по сравнению с группой контроля. По данным MTS-теста воздействие нитинола характеризовалась умеренным снижением метаболической активности культуры клеток (на 11,1% по сравнению с группой контроля). Метаболическая активность культуры HUVEC, подверженных воздействию ПТФЭ, была близкой к группе контроля; это можно трактовать как особенность адаптации культуры клеток к вышеуказанному материалу, что может гипотетически ограничивать эндотелизацию протезов *in vivo*, при этом препятствуя процессам формирования неоинтимы.

Миграционная активность HUVEC при воздействии материалов для артериальных реконструктивных вмешательств

Средние сроки зарастания области повреждения (миграционная активность) при инкубации первичной культуры HUVEC с ключевыми материалами, используемыми для артериальных реконструкций, представлены на рисунках 3 и 4.

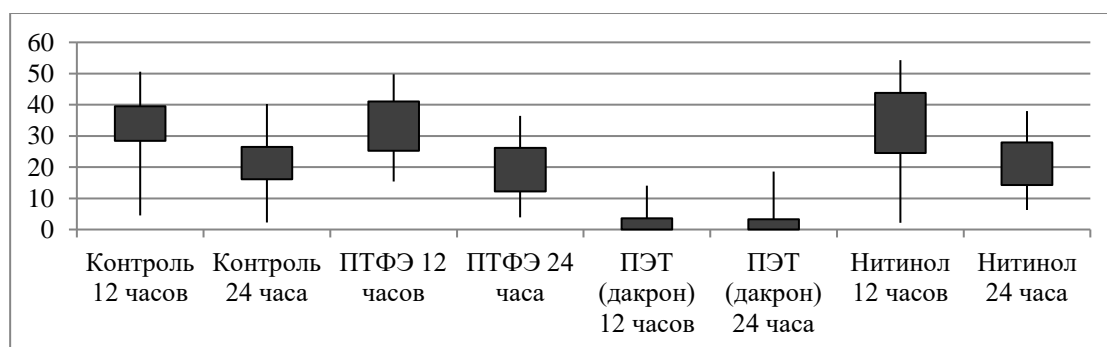


Рисунок 3 – Скорость зарастания области повреждения в разные сроки, мкм/ч

Примечание. Статистически значимые межгрупповые различия в срок 0-12 часов и 12-24 часа получены между группой контроля и дакроном ($p < 0,001$), ПТФЭ и дакроном ($p < 0,001$), нитинолом и дакроном ($p < 0,001$)

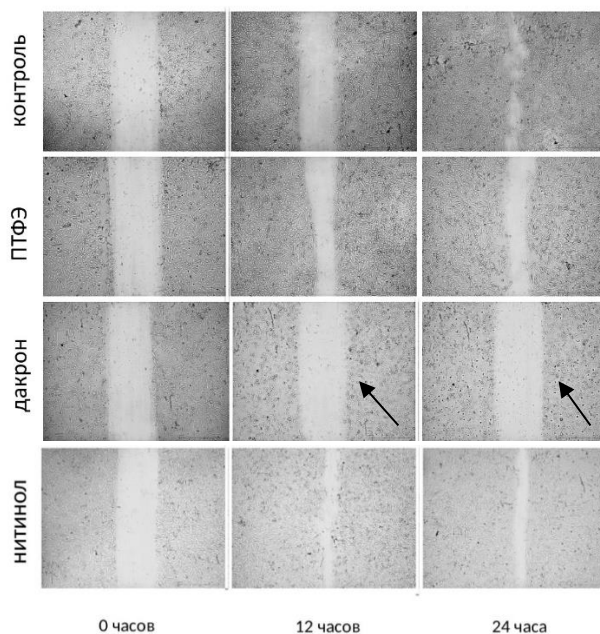


Рисунок 4 – Визуальное представление оценки миграционной активности культуры эндотелиоцитов HUVEC при воздействии изучаемых материалов
Примечание. Стрелками указана низкая миграционная активность культуры HUVEC при инкубации с ПЭТ (дакроном) в сроки 12 часов и 24 часа

Изучение миграционной активности культуры клеток в сроки 12 и 24 часа после инкубации с ПТФЭ, ПЭТ и нитинолом показало, что воздействие ПЭТ на первичную культуру эндотелиоцитов *in vitro* характеризовалось угнетением миграционной активности культуры клеток по сравнению с ПТФЭ, группой контроля и нитинола. Снижение миграционной активности культуры HUVEC при воздействии ПЭТ можно рассматривать как ограничивающий фактор в отношении потенциальной эндотелизации сосудистых протезов *in vivo*, при этом может благоприятным образом сказываться на процессах формирования неоинтимы. Оценка влияния на миграционную активность культуры эндотелиоцитов ПТФЭ и нитинола позволяет предполагать отсутствие возможного неблагоприятного влияния на процессы эндотелизации.

Активность и уровни гемостатических маркеров ЭД *in vitro*

Уровень PAI-1

Средние значения уровня ингибитора активации плазминогена-1 (PAI-1) в кондиционной среде составили 165,21 нг/мл (1,88, ДИ 95% 164,17 – 166,25) в группе контроля, 159,83 нг/мл (3,25, ДИ 95% 157,77 – 161,90) в группе ПЭТ

(дакрон), 166,33 нг/мл (2,39, ДИ 95% 165,00 – 167,65) в группе ПТФЭ и 165,06 нг/мл (2,23, ДИ 95% 163,82 – 166,30) в группе нитинола (рис. 5).

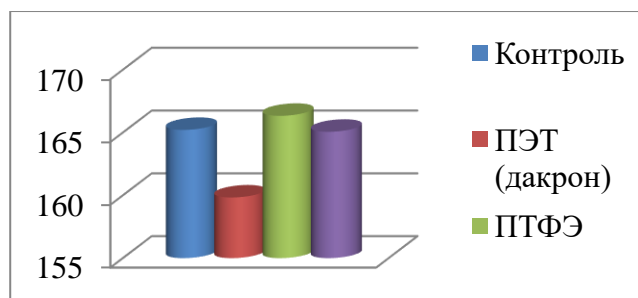


Рисунок 5 – Уровень PAI-1 в кондиционной среде, нг/мл

Примечание. Статистически значимые различия были получены между группами контроля и дакрона ($p < 0,001$), дакрона и ПТФЭ ($p < 0,001$), дакрона и нитинола ($p < 0,001$)

Уровень эндотелиальных рецепторов к протейну С (sEPCR)

Средние значения уровня sEPCR в кондиционной среде составили 0,4 нг/мл (0,4-0,5) в группе контроля, 2,0 нг/мл (0,5-3,0) в группе ПЭТ (дакрона), 1,0 нг/мл (0,2-4,0) в группе ПТФЭ и 1,0 нг/мл (1,0-2,0) в группе нитинола (рис. 6).

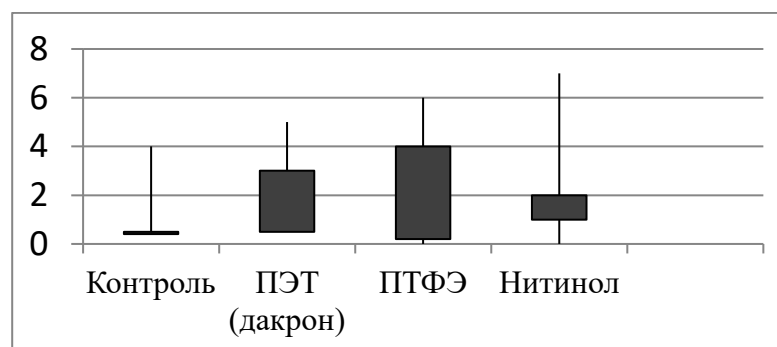


Рисунок 6 – Уровень sEPCR в кондиционной среде, нг/мл

Примечание. Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$)

Активность фактора фон Виллебранда (vWF)

Средние значения активности vWF составили 1,0% (1,0-1,35) в группе контроля, 0,5% (0,5-0,5) в группе ПЭТ (дакрон), 1,0% (1,0-1,0) в группе ПТФЭ и 1,5% (1,0-1,5) в группе нитинола (рисунок 7).

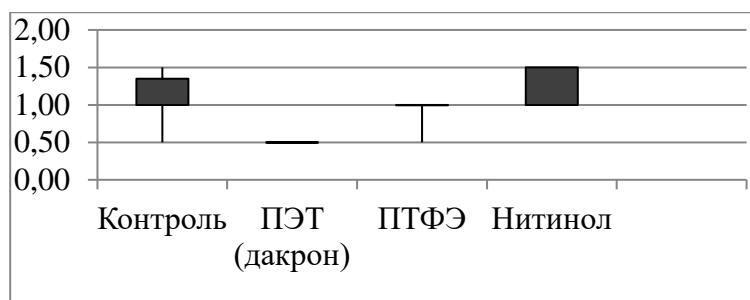


Рисунок 7 – Активность фактора vWF в кондиционной среде, %

Примечание. Статистически значимые изменения получены между группами контроля и дакрона ($p < 0,001$), дакроном и ПТФЭ ($p = 0,002$), дакроном и нитинолом ($p < 0,001$), ПТФЭ и нитинолом ($p < 0,001$)

Активность фактора FVIII

Средние значения активности фактора FVIII составили 2,2% (2,1-2,3) в группе контроля, 2,2% (2,2-2,3) в группе ПЭТ (дакрона), 2,2% (2,2-2,35) в группе ПТФЭ и 2,3% (2,2-2,4) в группе нитинола (рис. 8).

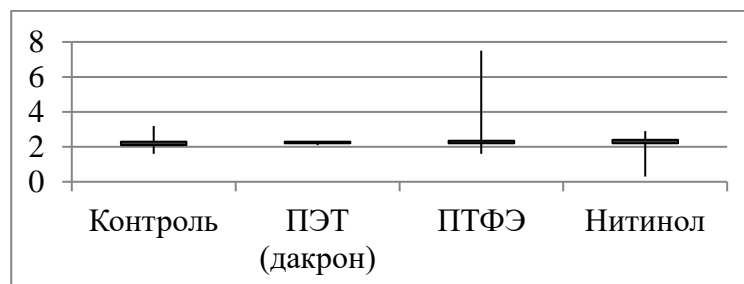


Рисунок 8 – Активность фактора FVIII в кондиционной среде, %

Примечание. При сравнении полученных величин статистически значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$)

Уровень метаболитов оксида азота II

Средние значения уровня метаболитов NO составили 19,22 мкмоль/мл (13,43 – 25,37) в группе контроля, 12,15 мкмоль/мл (4,96-16,51) в группе ПЭТ (дакрона), 19,88 мкмоль/мл (13,05-24,99) в группе ПТФЭ и 19,88 мкмоль/мл (12,28-26,91) в группе нитинола (рис. 9).

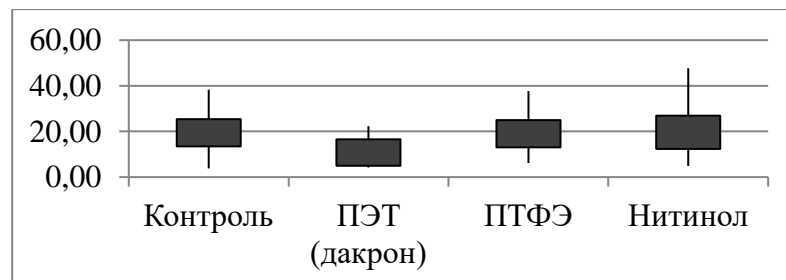


Рисунок 9 – Уровень метаболитов оксида азота II в кондиционной среде, мкмоль/мл

Примечание. Статистически значимых различий между группами получено не было ($p > 0,05$)

Статистически значимые различия получены в отношении активности vWF в кондиционной среде, при этом наибольшая активность vWF отмечена в группе нитинола 1,5% (1,0-1,5), минимальная – в группе ПЭТ (дакрона) 0,5 % (0,5-0,5); в отношении уровня PAI-1, максимальный уровень показателя зарегистрирован в группе ПТФЭ, 166,33 нг/мл (2,39, ДИ 95% 165,00 – 167,65), минимальный – в группе ПЭТ, 159,83 нг/мл (3,25, ДИ 95% 157,77 – 161,90).

Экспрессия vWF и PAI-1 в культуре HUVEC при воздействии материалов для артериальных реконструктивных вмешательств

Вестерн-блот показал пониженную экспрессию PAI-1 в первичной культуре HUVEC, инкубированной с нитинолом, по сравнению с контролем ($p=0,04$). Отмечалась повышенная экспрессия PAI-1 при инкубации культуры эндотелиоцитов с ПЭТ, однако межгрупповые различия не были статистически значимыми ($p>0,05$); статистически значимых межгрупповых различий при оценке экспрессии PAI-1 при инкубации культуры HUVEC с ПТФЭ выявлено не было ($p>0,05$) (рис. 10, 11).

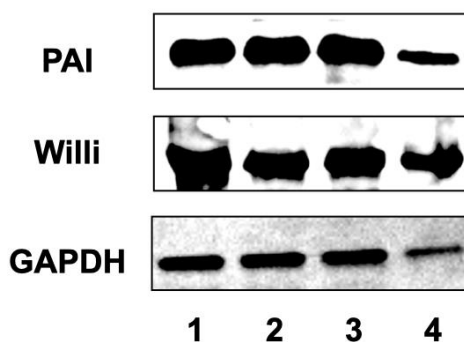


Рисунок 10 – Экспрессия PAI-1 и vWF в первичной культуре HUVEC в сравнении с белком домашнего хозяйства GAPDH после инкубации с исследуемыми материалами
Примечание. 1 – контроль, 2- ПТФЭ, 3 – ПЭТ (дакрон), 4 – нитинол

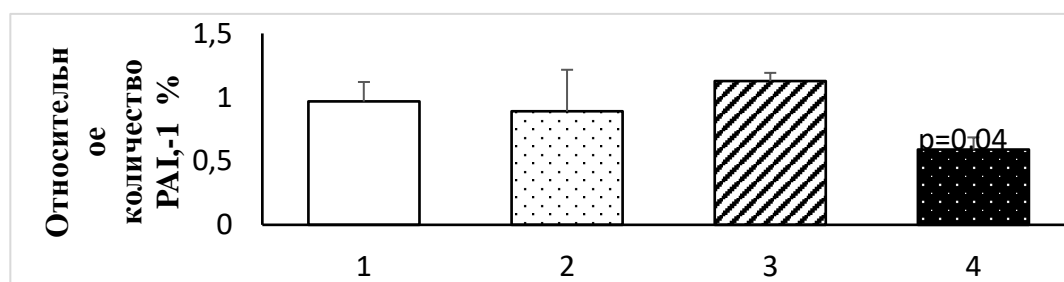


Рисунок 11 – Экспрессия PAI-1 в первичной культуре HUVEC: относительное количество в пересчете на GAPDH
Примечание. 1 – контроль, 2 – ПТФЭ, 3 – ПЭТ (дакрон), 4 – нитинол

Несмотря на то, что по сравнению с воздействием ПЭТ - дакрона, инкубация культуры HUVEC с нитиномом характеризовалась повышенном уровнем PAI-1 в кондиционной среде ($p < 0,001$), содержание PAI-1 в последней статистически значимо не отличался между инкубацией с нитиномом и контролем. Отмечалась повышенная экспрессия PAI-1 при инкубации культуры эндотелиоцитов с ПЭТ ($p > 0,05$), при этом инкубация с ПЭТ характеризовалась статистически значимым пониженным содержанием PAI-1 в кондиционной среде ($p < 0,001$). Статистически значимого изменения экспрессии PAI-1 при инкубации культуры HUVEC с ПТФЭ выявлено не было ($p > 0,05$). Отмечалась пониженная экспрессия vWF в первичной культуре HUVEC под воздействием ПТФЭ ($p > 0,05$) (рис. 12).

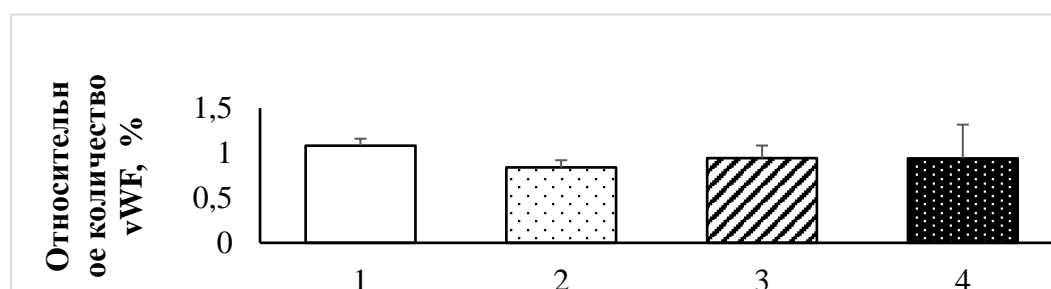


Рисунок 12 – Экспрессия vWF в первичной культуре HUVEC: относительное количество в пересчете на GAPDH

Примечание. 1 – контроль, 2- ПТФЭ, 3 – ПЭТ (дакрон), 4 – нитином
Статистически значимых изменений активности vWF в кондиционной среде при воздействии ПТФЭ также выявлено не было ($p > 0,05$)

Таким образом, инкубация культуры эндотелиоцитов с ПЭТ сопровождалась статистически значимой более низкой активностью vWF и уровня PAI-1 в кондиционной среде по сравнению с контролем ($p = 0,000497$). Инкубация культуры HUVEC с ПТФЭ характеризовалась повышенным уровнем PAI-1 в кондиционной среде по сравнению с воздействием ПЭТ ($p = 0,000003$). Влияние нитинола на культуру HUVEC характеризовалось повышенной активностью vWF по сравнению с влиянием ПЭТ ($p = 0,000144$) и ПТФЭ ($p = 0,00726$); склонность к повышенной активности vWF и гиперкоагуляции/сосудистому воспалению при воздействии нитинола следует учитывать при возможной экстраполяции данных *in vitro* на *in vivo* исследования.

Клиническая часть исследования

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Всего в исследование включено 167 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIб-IV стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна; средний возраст больных составил 63 (57 - 67) года. Подавляющее большинство пациентов было мужского пола (142 человека, 85%). Характеристики пациентов представлены в сводной табл. 1.

Таблица 1 - Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Уровень поражения (n=167)					
	Бедренно-подколенная окклюзия	Подвздошно-бедренная окклюзия	Подколенно-берцовая окклюзия	Многоуровневое поражение	Синдром Лериша
N	101	33	4	19	10
%	60,47	19,76	2,39	11,38	6
Стадия заболевания	II Б	III	IV		
N	63	75	29		
%	37,72	44,91	17,37		
Сопутствующая патология (n=167)					
N (%)	Вид патологии				
20 (11,98)	Артериальная операция в анамнезе				
31 (18,56)	ПИКС				
54 (32,34)	ИБС				
23 (13,77)	СД 2 типа				
101 (60,48)	ГБ в анамнезе				
Исходы (n =154)					
N (%)	Тип исхода				
21 (13,64)	Прогрессирование заболевания				
13 (8,44)	Онкология				
10 (6,49)	ОИМ				
11 (7,14)	Тромбоз				
6 (3,9)	Ампутация				
8 (5,19)	Летальные исходы				
2 (1,3)	Инсульт				

Основные исследуемые параметры на момент включения в исследование представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Основные исследуемые параметры среди всех пациентов при включении в исследование, n=167

	Среднее значение	Доверительный интервал (ДИ)-95%	Доверительный интервал (ДИ) 95%	Медиана	Минимум (Min)	Максимум (Max)	Нижний квартиль (НК)	Верхний квартиль (ВК)	Стандартное квадратичное отклонение (СКО, σ)
Возраст, лет	62,5	61,2	63,7	63,0	39,0	83,0	57,0	67,0	8,2
FVIII, %	147,8	138,2	157,5	135,0	36,6	347,5	99,6	180,9	63,1
vWF, %	457,3	400,9	513,6	300,0	120,0	1200,0	160,0	600,0	368,7
РАI-1, нг/мл	85,2	78,5	91,8	79,0	13,0	247,2	53,0	117,0	43,0
sEPCR, нг/мл	56,8	53,9	59,8	52,1	26,8	101,9	42,2	67,8	19,0
PrC, %	100,0	96,9	103,1	98,7	37,0	194,6	90,0	113,0	20,3
NO, мкмоль/мл	80,7	75,8	85,5	80,9	19,0	207,9	56,0	104,0	32,0
АГ к vWF, мкг/мл	1,0	0,9	1,0	0,9	0,3	1,4	0,8	1,1	0,2
ЛПИ	0,5	0,5	0,6	0,5	0,0	1,3	0,3	0,7	0,3

Сравнение показателей в зависимости от уровня поражения

Уровень РАI-1 при включении в исследование у пациентов с подвздошно-бедренной окклюзией был статистически значимо выше, чем у больных с бедренно-подколенной окклюзией, и составил 88,3нг/мл (65,3-119,7) и 76,2нг/мл (41,7-107,8), соответственно ($p=0,042$). При подколенно-берцовой окклюзии уровень sEPCR составил 42,25нг/мл (39,7-49,55), при бедренно-подколенной окклюзии - 50,2нг/мл (40,5-64), при подвздошно-бедренной окклюзии - 63,7нг/мл (50,8-79,2) ($p<0,001$). В среднем уровень метаболитов NO при включении в исследование составил 80,7 (56-104) мкмоль/мл, что в целом соответствовало уровню нитритов (72-80 мкмоль/мл) среди здоровых добровольцев (Калинин Р.Е. и соавт., 2018).

Сравнение показателей зависимости от стадии заболевания

Отмечались статистически значимые различия уровня ЛПИ в зависимости от стадии заболевания, значения которого составили 0,59 (0,22; 0,53-0,65) при Пб

стадии заболевания, 0,46 (0,3; 0,38-0,54) при III стадии заболевания и 0,44 (0,27; 0,31-0,57) при IV стадии заболевания ($p < 0,05$). Уровень sEPCR статистически значимо различался в зависимости от стадии заболевания, составив при IIb стадии заболевания 48,2 нг/мл (40,6-54), при III стадии заболевания – 61,8 нг/мл (48,6-72,6) ($p < 0,001$). Активность vWF была статистически значимо выше у пациентов при III стадии заболевания по сравнению с IIb стадией и составила 320 % (160-640) и 300 % (160-320), соответственно ($p = 0,024$). Активность фактора VIII отличалась в зависимости от стадии заболевания: при IIb стадии заболевания активность VIII составила 130,4% (96,6-163,8), при III стадии заболевания - 155,8% (107,9-205,6), при IV стадии заболевания - 130% (81,6-146) ($p < 0,05$). Отмечалась более высокая активность фактора FVIII по сравнению с IIb стадией ($p < 0,05$).

Сравнение показателей в зависимости от сопутствующих заболеваний

ЛПИ в среднем был ниже у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ) по сравнению с лицами без ГБ, составив 0,47 (0,26 ДИ95% 0,42-0,53) и 0,59 (0,27 ДИ95% 0,51-0,67), соответственно ($p = 0,014$). Уровень PAI-1 в срок 3 месяца у пациентов с ИБС составил 104,1 нг/мл (64,45-150,55) по сравнению с 80 нг/мл (56-105,4) у лиц без ИБС ($p = 0,027$). Кроме того, уровень PAI-1 при наличии постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) был статистически значимо выше по сравнению с лицами без ПИКС, составив 105 нг/мл (96-151) и 82,8 нг/мл (56-113,8), соответственно ($p = 0,021$). У пациентов с ГБ отмечался повышенный уровень sEPCR по сравнению с лицами без таковой, составив 53,2 нг/мл (44,9-72,3) и 48,7 нг/мл (40,6-61,2), соответственно ($p = 0,028$).

Сравнение исследуемых показателей в зависимости от исходов

К статистическому анализу через 1 год наблюдения были доступны данные 158 пациентов. У пациентов, у которых в течение года наблюдения развился инфаркт миокарда, отмечалась повышенная активность FVIII по сравнению с пациентами, у которых не отмечался инфаркт, 191,9 % (138,2-274) и 133,9 % (100-178,4), соответственно ($p = 0,047$). Антиген к фактору vWF в срок 3 месяца после инвазивных вмешательств был статистически значимо выше у пациентов,

у которых в течение года развился летальный исход: 1,075мкг/мл (0,96-1,16) против 0,9мкг/мл (0,73-1,08) ($p=0,032$), что может служить маркером развития неблагоприятных исходов. Пониженные значения ЛПИ в срок 3 месяца после инвазивного лечения ассоциировались с прогрессированием периферического атеросклероза, составив 0,57 (0,5-0,76) у лиц с прогрессированием и 0,92 (0,65-1,035) без ($p=0,006$).

Оценка корреляционных связей

Оценка корреляционных связей среди пациентов в исследовании показала следующие связи: активность FVIII и vWF ($r=+0,503$), уровень sEPCR и ЛПИ ($r=-0,362$). Наличие корреляционных связей между активностью FVIII и vWF соответствует биологии данных факторов, циркулирующих в виде комплекса и играющих важную роль в процессах гемостаза и сосудистого воспаления: vWF в плазме крови образует комплекс с VIII фактором, стабилизируя его и защищая от протеолиза протеином С. Обратная корреляционная связь между уровнями sEPCR и ЛПИ соответствует полученным данным, отражающим зависимость степени тяжести дисфункции эндотелия по показателю sEPCR от степени тяжести ишемии и распространенности поражения артериального русла.

Показатели гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии осложнений при различных стадиях заболевания

Сравнение показателей при IIб стадии заболевания

Оценка несвязанных совокупностей по критерию Краскелла-Уоллиса с попарными сравнениями по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони показала статистически значимые различия уровня sEPCR в консервативной и оперативной группах ($p=0,014$); по критерию Манна-Уитни между активностью FVIII по ПИКС ($p=0,006$), уровнем PAI-1 по СД ($p=0,015$). Связь между различиями в уровнях sEPCR можно объяснить тем, что в группе открытых операций тяжелые ишемия и поражение артериального русла преобладали.

По Спирмену отмечены корреляции между активностью FVIII и vWF ($\rho=+0,448$, $p<0,001$), активностью FVIII и уровнем sEPCR ($\rho=-0,25$, $p=0,048$), активностью vWF и уровнем PAI-1 ($\rho=-0,331$, $p=0,008$), а также PAI-1 и

метаболитами NO ($\rho=-0,255$, $p=0,044$). Выявленные корреляции между активностью FVIII и vWF объясняются особенностями этих гликопротеинов: FVIII образует комплекс с vWF. Корреляции между активностью FVIII, vWF и уровнем NO отражают степень выраженности ЭД: более высокие уровни активности FVIII соответствовали более низким уровням метаболитов NO.

Сравнение показателей при III стадии заболевания

Оценка несвязанных совокупностей показала статистически значимые различия уровня sEPCR по мужскому и женскому полу ($p=0,011$), активности FVIII и уровню sEPCR по ИБС ($p=0,003$ и $p=0,032$, соответственно), активности FVIII по исходу инфаркт миокарда ($p=0,005$). Межполовые различия в уровне sEPCR могут быть ассоциированы с возможным наличием генетической предрасположенности (Saprosnik B., 2004). Изучение связи активности FVIII и развитием инфаркта миокарда соответствует литературным данным о важной взаимосвязи между активностью факторов коагуляции, ИБС и ее осложнениями.

Оценка корреляционных связей при III стадии заболевания по Пирсону показала корреляции между активностью FVIII и уровнем метаболитов NO ($r_{xy}=-0,416$, $p<0,001$), уровнями PAI-1 и уровнем метаболитов NO ($r_{xy}=+0,289$, $p=0,015$), уровнем sEPCR и ЛПИ ($r_{xy}=-0,368$, $p=0,006$). Корреляции между активностью FVIII и vWF, а также между уровнями PAI-1 и метаболитов оксида II (NO) описаны выше при анализе показателей среди пациентов с IIb стадией заболевания. Корреляция между sEPCR и ЛПИ соответствует приведенным ранее данным: чем выраженнее протяженность поражения артерий (и ниже ЛПИ), тем выше уровень sEPCR.

Сравнение показателей при IV стадии заболевания

Оценка независимых выборок по критерию Манна-Уитни показала следующие статистически значимые различия: активности FVIII в зависимости от пола ($p=0,017$), ЛПИ в зависимости от наличия СД ($p=0,007$), уровня sEPCR по исходу рестеноз ($p<0,001$). В исследовании межполовые различия были зафиксированы в отношении активности FVIII. Различия уровня ЛПИ в зависимости от наличия СД 2 типа описаны в литературе (Abouhamda A., 2019).

Оценка корреляционных связей при 4 стадии заболевания показала следующие результаты: по Пирсону корреляция между PAI-1 и NO ($r_{xy} = +0,455$, $p=0,013$); по Спирмену корреляция между активностью FVIII и vWF ($\rho = +0,531$, $p=0,03$). Корреляция между FVIII и vWF объяснима с учетом особенностей биологии вышеуказанных факторов (Sander Y.V., 2013); корреляция между уровнями PAI-1 и метаболитов оксида азота описана выше.

Показатели гемостатического звена дисфункции эндотелия в развитии осложнений в зависимости от выбранного метода лечения

Группа консервативного лечения

В консервативную группу было включено 52 пациента, средний возраст которых составил 61,5 (55,5 – 66,5) лет. Больных мужского пола было 43 (82,7%) человека. Среднее значение ЛПИ составило 0,6 (0,48-0,72). Характеристики пациентов консервативной группы представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Характеристики пациентов и исходы в группе консервативного лечения, $n=52$

Уровень поражения					
	Бедренно-подколенная окклюзия	Подвздошно-бедренная окклюзия	Подколенно-берцовая окклюзия	Многоуровневое поражение	Синдром Лериша
N	35	10	3	2	2
%	67,3	19,23	5,77	3,85	3,85
Стадия заболевания	II Б	III	IV		
N	49	3	0		
%	94,23	5,77	0		
Сопутствующая патология					
N (% в подгруппе)	Вид патологии				
11 (21,15%)	Артериальная операция в анамнезе				
3 (5,77%)	ПИКС				
10 (19,23%)	ИБС				
3 (5,77%)	СД 2 типа				
20 (38,46%)	ГБ в анамнезе				
Исходы					
N (%)	Тип исхода				
7 (13,46 %)	Прогрессирование заболевания				
3 (5,77%)	Онкология				
4 (7,69%)	ОИМ				

В связи с компенсацией кровообращения в нижних конечностях необходимости в оперативном вмешательстве не возникло у 6 из 7 пациентов с прогрессированием заболевания; одному пациенту потребовалось выполнение реконструктивного артериального вмешательства через 9 месяцев с момента включения в исследование. Летальных исходов не было. Основные исследуемые параметры среди пациентов консервативной группы представлены в табл. 4.

Таблица 4 – Основные исследуемые параметры среди пациентов консервативной группы, n=52

	Среднее	ДИ - 95%	ДИ 95%	Медиана	Min	Max	НК	ВК	σ
Возраст, лет	60,69	58,40	62,98	61,50	40,00	81,00	55,50	66,50	8,23
FVIII, %	133,11	120,73	145,48	131,10	66,70	286,50	97,25	153,70	44,45
vWF, %	291,73	249,30	334,16	300,00	150,00	640,00	160,00	300,00	152,41
РАI-1, нг/мл	83,90	70,84	96,96	77,65	21,30	166,10	39,25	129,90	46,89
sEPCR, нг/мл	47,44	44,74	50,13	48,15	28,10	74,60	40,50	52,75	9,68
PrC, %	105,65	99,77	111,52	106,25	49,40	194,60	94,05	115,40	21,10
NO, мкмоль/мл	82,19	73,49	90,88	79,53	33,60	184,82	55,70	103,05	31,23
АГ к vWF, мкг/мл	0,89	0,85	0,93	0,90	0,53	1,20	0,83	1,00	0,13
ЛПИ	0,60	0,54	0,66	0,59	0,15	1,25	0,48	0,72	0,20

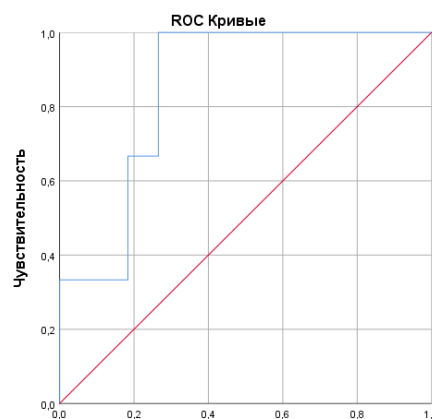
В зависимости от уровня поражения отмечалась схожая тенденция аналогично результатам, полученным среди всех пациентов в исследовании, в отношении уровня РАI-1 между подвздошно-бедренной (128,6нг/мл (97,5-152,2)) и бедренно-подколенной окклюзией (69,2нг/мл (32,8-105,6)) ($p=0,004332$), а также в уровне sEPCR между подвздошно-бедренной (55,5нг/мл (11,5 ДИ95% 47,21-63,71)) и бедренно-подколенной окклюзией (46,1нг/мл (8,6 ДИ95% 43,12-49,03)) ($p=0,007273$). Полученные данные свидетельствуют о том, что для различной степени поражения артериального русла нижних конечностей характерна неодинаковая степень выраженности дисфункции эндотелия гемостатического профиля: для проксимального характера поражения с вовлечением артерий подвздошно-бедренного сегмента характерны более

высокие уровни PAI-1 и sEPCR по сравнению с поражением артерий бедренно-подколенного сегмента ($p < 0,05$).

Отмечался повышенный уровень sEPCR среди пациентов, у которых в течение года было вновь выявлено онкологическое заболевание, до 60,2 нг/мл (12,5 ДИ95% 29,12-91,28) по сравнению с лицами без опухолей 46,7 нг/мл (9,1 ДИ95% 44,05-49,26) ($p = 0,017$). Активность vWF была повышена у большинства пациентов; однако, при прогрессировании заболевания активность vWF была ниже по сравнению с лицами без такового, 160 % (150-300) и 300 % (160-300), соответственно ($p = 0,049$).

Корреляционный анализ показал наличие связи между активностью FVIII и vWF ($r = +0,32$), FVIII и уровнем Ag vWF ($r = +0,362$). Корреляционная связь между фактором коагуляции FVIII и фон Виллебранда vWF, как в отношении активности, так и АГ vWF, объясняется особенностями биологии вышеуказанных параметров, описанными ранее (Sander Y.V., 2013).

При проведении ROC-анализа была выявлена прогностическая роль уровня sEPCR и развития онкологических заболеваний в течение года наблюдения (при значении sEPCR выше 53,75 нг/мл прогнозируется развитие онкологического заболевания, при этом чувствительность и специфичность метода составили 66,7% и 81,6%, соответственно) (рис. 13).



1 - Специфичность

Рисунок 13 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня sEPCR и развития онкологических заболеваний в группе консервативного лечения

Группа эндоваскулярного лечения

В группу эндоваскулярного лечения вошло 55 пациентов, средний возраст которых составил 63 (57 - 69) года. Пациентов мужского пола было 48 (87,3%). Среднее значение ЛПИ составило 0,63 (0,41-0.84). Девятнадцати (34,55%) пациентам было выполнено стентирование артерий нижних конечностей с использованием непокрытых нитиноловых стентов, тридцати шести (65,45%) – чрескожная баллонная ангиопластика. Характеристика пациентов представлена в табл. 5.

Таблица 5 – Характеристики пациентов и исходы в группе эндоваскулярного лечения

Уровень поражения, n=55					
	Бедренно-подколенная окклюзия	Подвздошно-бедренная окклюзия	Подколенно-берцовая окклюзия	Многоуровневое поражение	Синдром Лериша
N	34	14	1	6	0
%	61,82	25,45	1,82	10,91	0
Стадия заболевания, N=55	II Б	III	IV		
N	8	33	14		
%	14,55	60	25,45		
Сопутствующая патология, n=55					
N (% в подгруппе)	Вид патологии				
6 (10,91%)	Артериальная операция в анамнезе				
18 (32,73%)	ПИКС				
27 (49,1%)	ИБС				
18 (32,73%)	СД 2 типа				
37 (67,27%)	ГБ в анамнезе				
Исходы, n=51					
N (%)	Тип исхода				
11 (21,6 %)	Прогрессирование заболевания				
13 (25,49%)	Рестеноз				
1 (1,96%)	Тромбоз				
5 (9,8%)	Онкология				
4 (7,84%)	ОИМ				
1 (1,96%)	Ампутация				
6 (11,76%)	Летальные исходы				
(1,96%)	Инсульт				

У одного 1 (1,96%) пациента через 3 месяца после вмешательства развился тромбоз зоны реконструкции, подтвержденный данными ультразвукового исследования артерий нижних конечностей. Летальные исходы составили 6 (11,76%) случаев; известно, что причиной двух смертей стало развитие инфаркта миокарда, еще двух – злокачественное новообразование (точная локализация не установлена), причина двух оставшихся смертей неизвестна. Основные исследуемые параметры среди пациентов группы эндоваскулярного лечения представлены в табл. 6.

Таблица 6 – Основные исследуемые параметры среди пациентов группы эндоваскулярного лечения до и через 3 месяца после вмешательства, n=55

	Среднее	ДИ - 95%	ДИ 95%	Медиана	Min	Max	НК	ВК	σ
Возраст, лет	63,5	61,2	65,8	63,0	43,0	83,0	57,0	69,0	8,5
FVIII, %	157,7	140,3	175,2	146,5	48,5	299,0	107,0	196,0	64,0
FVIII 3мес, %	190,4	158,2	222,5	159,5	62,7	562,0	113,5	220,0	115,5
vWF, %	535,5	421,0	649,9	300,0	120,0	1200,0	160,0	1200,0	423,3
vWF 3мес, %	519,6	421,2	618,0	320,0	150,0	1200,0	300,0	800,0	353,4
PAI-1, нг/мл	83,0	71,3	94,7	84,0	13,0	162,3	48,0	117,0	42,4
PAI-1 3мес, нг/мл	98,9	86,6	111,2	101,0	21,0	176,0	56,0	137,0	43,7
sEPCR, нг/мл	62,1	56,1	68,1	57,1	28,9	101,9	42,2	79,2	22,1
sEPCR 3мес, нг/мл	63,5	56,8	70,2	55,2	30,2	103,5	43,6	86,3	24,0
PrC, %	99,9	94,2	105,6	102,0	37,0	130,0	90,0	114,0	21,1
PrC 3мес, %	105,4	100,7	110,1	103,0	66,0	130,0	94,0	118,4	16,7
NO, мкмоль/мл	82,6	74,8	90,4	83,0	28,0	139,8	58,0	106,0	28,8
NO 3мес, мкмоль/мл	68,4	60,3	76,5	62,5	28,0	156,7	43,0	85,9	29,1
АГ к vWF, мкг/мл	0,9	0,8	1,0	0,9	0,3	1,4	0,8	1,0	0,2
АГ к vWF 3мес, мкг/мл	0,9	0,8	1,0	0,9	0,2	1,2	0,8	1,1	0,2
ЛПИ	0,6	0,6	0,7	0,6	0,1	1,3	0,4	0,8	0,3

Выполнение чрескожных вмешательств способствовало статистически значимому увеличению ЛПИ, составив 0,64 (0,28; 0,55-0,72) при включении в исследование и 0,8 (0,28; 0,71-0,88) спустя 3 месяца после лечения ($p=0,017$).

На фоне проведения эндоваскулярного лечения у пациентов отмечалось увеличение уровня PAI-1, которое составило 84 нг/мл (48-117) при включении и 101 нг/мл (56-137) через 3 месяца после ($p < 0,001$). Уровень метаболитов NO после эндоваскулярных реконструкций снизился с 83 мкмоль/мл (58-106) до 62,5 мкмоль/мл (43-85,9) ($p = 0,01$). У пациентов, кому выполнялось стентирование, отмечался статистически более высокий уровень sEPCR в срок 3 месяца, по сравнению с больными, которым проводилась баллонная ангиопластика, 59,7 (54,5-86,9) и 50,8 (41,1-85,7), соответственно ($p = 0,034$). Выявленные тенденции свидетельствуют о том, что несмотря на проведение технически успешной артериальной реконструкции, у пациентов сохраняются явления ЭД, характеризующие состояние гиперкоагуляции и сосудистого воспаления.

Уровень АГ vWF при включении в исследование статистически значимо различался между пациентами с бедренно-подколенной окклюзией (0,87 мкг/мл (0,2 ДИ95% 0,78-0,95)) и многоуровневым поражением (1,25 мкг/мл (0,2 ДИ95% 0,72-3,21) ($p = 0,019383$), а также между больными с подвздошно-бедренной (0,9 (0,15 ДИ95% 0,79-1,01)) и многоуровневым поражением ($p = 0,021251$).

У пациентов отмечены статистически значимые различия уровня sEPCR в срок 3 месяца после эндоваскулярной реконструкции в зависимости от стадии заболевания: показатель составил 42,4 (37,8-51,8) при IIb стадии заболевания, 56 (50-86,9) при III стадии заболевания и 65,9 (47,8-100,9) при IV стадии заболевания ($p < 0,05$).

Отмечалась разница показателей в зависимости от сопутствующей патологии. Активность фактора FVIII среди пациентов группы эндоваскулярного лечения у лиц с гипертонической болезнью была статистически значимо ниже по сравнению с лицами без артериальной гипертензии и составила 131,5% (98,85-188,5) и 165,5% (147-240), соответственно ($p = 0,021$). Активность vWF у лиц с артериальной гипертензией была ниже по сравнению с лицами без гипертонической болезни и составила 300 % (160-720) и 600 % (300-1200), соответственно ($p = 0,044$).

У пациентов, у которых в течение года после вмешательств развился рестеноз, уровень sEPCR составил 41,3 нг/мл (36,6-52,9) и по сравнению с 60,35 нг/мл (48,6-87,8) у больных без рестеноза ($p=0,002$); схожая тенденция прослеживалась в отношении уровня sEPCR в сроки 3 месяца после вмешательства ($p=0,035$).

Активность FVIII у пациентов, у которых в течение года наблюдения развился инфаркт миокарда, была повышена как при включении в исследование, так и через 3 месяца после выполнения вмешательств, составив 241 % (177-286,5) по сравнению с лицами без инфаркта 142,3 % (102-190) вначале, 284,5 % (194-457) и 151,5 % (110,5-216,4) через 3 месяца, соответственно ($p<0,05$).

Активность vWF у пациентов, у которых в течение года развился инфаркт миокарда, при включении в исследование существенно превышала активность vWF среди больных, у которых не развилось инфаркта, составив 1200 % (900-1200) и 300 % (160-800), соответственно ($p=0,022$). Уровень антигена к фактору vWF (уровень vWF) в срок 3 месяца после эндоваскулярных вмешательств был статистически значимо выше у пациентов, у которых в течение года развился инфаркт миокарда 1,15мкг/мл (1,05-1,175) и по сравнению с лицами без инфаркта 0,9мкг/мл (0,78-1,01) ($p=0,015088$).

Наиболее значимые корреляционные связи были выявлены между активностью и уровнями следующих параметров гемостатического звена ЭД: vWF 3 мес. и метаболиты NO 3 мес. ($r=-0,572$); sEPCR 0 мес. и ЛПИ 0 мес. ($r=-0,567$); PAI-1 0 мес. и PAI-1 3 мес. ($r=+0,608$); sEPCR 0 мес. и sEPCR 3 мес. ($r=+0,794$). Полученные результаты по оценке корреляционных связей отражают степень выраженности гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия.

При проведении ROC-анализа в группе пациентов эндоваскулярного лечения была выявлена прогностическая роль: 1). уровня sEPCR и развития рестеноза (при значении sEPCR равном или ниже точки 45,7нг/мл прогнозируется развитие рестеноза; чувствительность и специфичность метода – 69,2% и 81%, соответственно) (рис. 14); 2). активности vWF и развития летального исхода (при значении vWF равном или выше 620% прогнозируется

летальный исход; чувствительность и специфичность метода – 83,3% и 75,5%, соответственно) (рис. 14); 3). активности vWF, FVIII и возникновения инфаркта миокарда в течение года наблюдения (при значении активности vWF выше 1000% прогнозируется развитие летального исхода в течение года, чувствительность 75%, специфичность 78,4%; при значениях активности FVIII выше 203,75% в течение года также прогнозировался летальный исход, при этом чувствительность и специфичность метода составили 75% и 82% соответственно (рис. 14)).

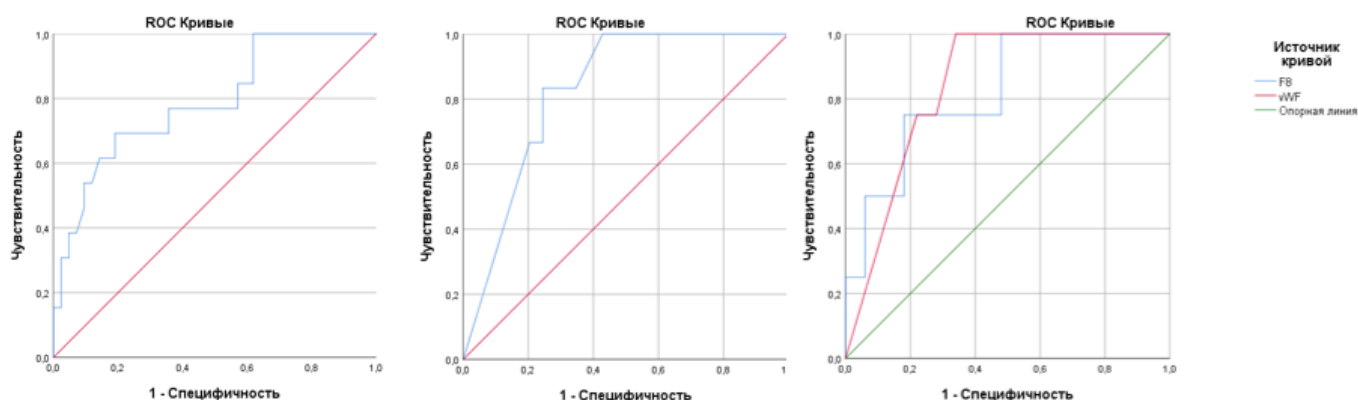


Рисунок 14 - Слева – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня sEPCR и развития рестеноза в группе эндоваскулярного лечения
 По центру – ROC-кривая в прогностической модели зависимости активности vWF и развития летального исхода в группе эндоваскулярного лечения
 Справа – ROC-кривые в прогностической модели зависимости активности vWF и FVIII и развития инфаркта миокарда в группе эндоваскулярного лечения

Группа открытых оперативных (шунтирующих) вмешательств

В группу открытых (шунтирующих) операций включено 60 пациентов, средний возраст которых составил 65 (60 - 67) лет. Больных мужского пола был 51 (85%) человек. Среднее значение ЛПИ на момент включения в исследование составило 0,32 (0,19-0,42). 47 (78,33%) пациентам выполнены вмешательства с использованием сосудистых протезов из ПЭТ (дакрона), остальным – из ПТФЭ. Большинство пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию - ДААТ (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Характеристики пациентов представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Характеристики пациентов и исходы в группе открытых оперативных (шунтирующих) вмешательств

Уровень поражения, n=60					
	Бедренно-подколенная окклюзия	Подвздошно-бедренная окклюзия	Подколенно-берцовая окклюзия	Многоуровневое поражение	Синдром Лериша
N	32	9	0	11	8
%	53,33	15	0	18,33	13,34
Стадия заболевания, n=60	II Б	III	IV		
N	6	39	15		
%	10	65	25		
Сопутствующая патология, n=60					
N (% в подгруппе)	Вид патологии				
3 (5%)	Артериальная операция в анамнезе				
10 (16,67%)	ПИКС				
17 (28,33%)	ИБС				
2 (3,33%)	СД 2 типа				
44 (73,33%)	ГБ в анамнезе				
Исходы, n=51					
N (%)	Тип исхода				
3 (5,88%)	Прогрессирование заболевания				
6 (11,76%)	Рестеноз				
10 (19,6%)	Тромбоз				
5 (9,8%)	Онкология				
2 (3,92%)	ОИМ				
5 (9,8%)	Ампутация				
2 (3,92%)	Летальные исходы				
1 (1,96%)	Инсульт				
Вид выполненного хирургического вмешательства, n=60					
N (%)	Вмешательство				
40 (66,67%)	Бедренно-подколенное шунтирование				
13 (21,67%)	Бифуркационное аорто-бедренное шунтирование				
5 (8,33%)	Перекрестное бедренно-бедренное шунтирование				
2 (3,33%)	Аорто-подколенное шунтирование				

У 6 пациентов в раннем послеоперационном периоде (в срок до 1 месяца) имел место тромбоз зоны реконструкции, еще у 4 больных тромбоз зарегистрирован в течение 1 года. Выявление рестеноза у 6 пациентов в послеоперационном периоде позволило своевременно выполнить повторные

вмешательства, что позволило сохранить пациентам конечность и улучшить прогноз заболевания и жизни. Летальные исходы составили 2 (3,92%) случая; причиной одной из смертей стало злокачественное новообразование.

Основные исследуемые параметры среди пациентов группы открытых операций представлены в табл. 8.

Таблица 8 – Основные исследуемые параметры среди пациентов группы открытых оперативных (шунтирующих) вмешательств до и через 3 месяца после вмешательства

	Средне е	ДИ - 95%	ДИ 95%	Медиан а	Min	Max	НК	БК	σ
Возраст, лет	63,1	61,1	65,2	65,0	39,0	82,0	60,0	67,0	7,8
FVIII, %	151,7	132,6	170,7	141,0	36,6	347,5	97,7	201,5	73,8
FVIII 3мес, %	211,8	184,4	239,2	199,0	50,8	472,0	131,0	285,0	97,5
vWF, %	529,0	424,6	633,4	320,0	120,0	1200,0	160,0	640,0	404,1
vWF 3мес, %	681,2	553,7	808,7	640,0	150,0	1200,0	160,0	1200, 0	453,4
PAI-1, нг/мл	88,2	77,6	98,8	79,3	20,7	247,2	65,3	102,3	40,3
PAI-1 3мес, нг/мл	83,6	71,6	95,6	82,6	16,4	239,1	56,5	102,3	42,2
sEPCR, нг/мл	60,2	55,2	65,3	61,3	26,8	101,3	47,7	72,3	19,4
sEPCR 3мес, нг/мл	61,6	57,5	65,8	62,4	30,1	120,0	56,6	67,7	14,5
PrC, %	95,1	90,5	99,6	92,8	49,4	130,0	85,6	103,9	17,7
PrC 3мес, %	90,9	86,1	95,8	90,0	50,0	130,0	80,3	100,0	17,3
NO, мкмоль/мл	77,5	68,3	86,7	76,3	19,0	207,9	48,0	100,7	35,5
NO 3мес, мкмоль/мл	62,5	54,0	71,0	52,4	23,9	132,4	36,1	93,8	30,2
АГ к vWF, мкг/мл	1,1	1,0	1,1	1,1	0,5	1,4	1,0	1,2	0,2
АГ к vWF 3мес, мкг/мл	0,9	0,8	1,0	0,9	0,2	2,0	0,7	1,1	0,3
ЛПИ	0,3	0,2	0,4	0,3	0,0	0,6	0,2	0,4	0,2

Отмечено повышение активности FVIII через 3 месяца после оперативного лечения с 141 % (97,7-201,5) до 199 % (131-285) ($p < 0,001$), при этом проведение оперативного лечения характеризовалось снижением уровня метаболитов NO с 76,3 мкмоль/мл (48-100,7) до 52,4 мкмоль/мл (36,1-93,8) ($p = 0,015$) и АГ vWF с 1,1 мкг/мл (0,96-1,21) до 0,91 мкг/мл (0,71-1,1) ($p = 0,005$). Несмотря на снижение активности vWF в срок 3 месяца, она оставалась существенно выше по сравнению с нормальными показателями (70-150%). У пациентов с сопутствующей ИБС отмечалась более низкая активность FVIII при включении

в исследование по сравнению с больными без ИБС, 114 % (83,7-116,7) и 161,8 % (100,3-221), соответственно ($p=0,049$). Уровень sEPCR в срок 3 месяца у пациентов с ИБС был ниже, чем у лиц без ИБС, составив 50,8 нг/мл (45,5-62) и 65,3 нг/мл (58,4-67,7), соответственно ($p=0,023$).

Уровень метаболитов оксида азота II (суммарная концентрация нитратов и нитритов) у пациентов после шунтирующих операций, ассоциированный с ампутацией конечности, достигал максимальных значений и составил в среднем 116,3 мкмоль/мл (90-130,5) ($p=0,025$), с развитием рестеноза зоны артериальной реконструкции - 35,6 мкмоль/мл ($p=0,036$), с летальными исходами - 33 мкмоль/мл (30-36) ($p=0,043$).

У пациентов, у которых в течение года после оперативного лечения были зарегистрированы прогрессирование заболевания и тромбоз зоны реконструкции, отмечалось снижение показателей ЛПИ в срок 3 месяца ($p<0,05$), что подтверждает важность оценки ЛПИ в послеоперационном периоде для мониторинга потенциальных осложнений.

Наиболее значимые корреляционные связи были выявлены между следующими параметрами: FVIII 0 мес. и vWF 0 мес. ($r=+0,575$); FVIII 0 мес. и метаболиты NO 0 мес. ($r=-0,629$); FVIII 0 мес. и FVIII 3 мес. ($r=+0,644$); sEPCR 0 мес. и sEPCR 3 мес. ($r=+0,532$); метаболиты NO 0 мес. и метаболиты NO 3 мес. ($r=+0,573$). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о степени выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с ЗПА и многогранности данного патологического процесса.

ROC-анализ в группе открытых оперативных (шунтирующих) операций

При проведении ROC-анализа была выявлена прогностическая роль активности протеина С и развития рестеноза (значение активности P_rC до оперативного вмешательства меньше или равное 90,1% повышало риск развития рестеноза в 9 раз (ОР 9, 95% ДИ 1,162 — 69,71)) (рис. 15).

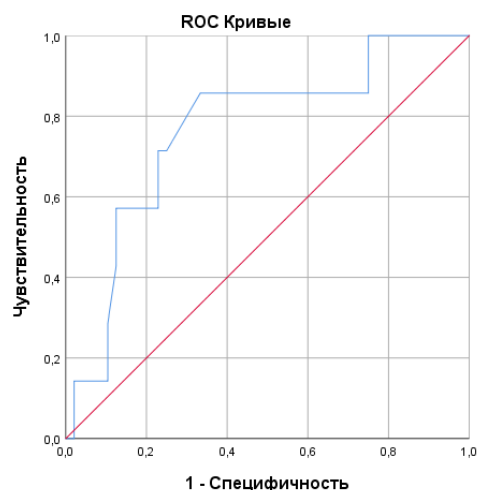


Рисунок 15 – ROC-кривая в прогностической модели зависимости активности протеина С и развития рестеноза в группе открытых (шунтирующих) операций

Полученные данные могут служить основанием к поиску оптимальных способов покрытия синтетических протезов, которые могли бы обеспечивать устойчивое высвобождение активированного протеина С и препятствовать развитию рестеноза.

Межгрупповые различия в зависимости от вида проведенного лечения

Активность vWF у пациентов консервативной группы была меньше по сравнению с активностью vWF у больных группы открытых (шунтирующих) вмешательств и составила 300 % (160-300) и 320 % (160-640), соответственно ($p=0,012$). Уровень sEPCR у пациентов консервативной группы был меньше по сравнению с больными группы открытых (шунтирующих) вмешательств, составив 48,2 нг/мл (40,6-53,3) и 61,3 нг/мл (47,7-72,3), соответственно ($p<0,001$). Аналогичная картина отмечалась в отношении уровня (антигена) vWF, значения которого были меньше у пациентов консервативной группы по сравнению с лицами, которым потребовались шунтирующие операции: 0,9 мкг/мл (0,13; ДИ95% 0,85-0,93) и 1,04 мкг/мл (0,22; ДИ95% 0,98-1,12), соответственно ($p<0,001$). Уровень ЛПИ был статистически достоверно выше среди пациентов консервативной группы и составил 0,59 (0,2; ДИ95% 0,53-0,65) против 0,29 (0,18; ДИ95% 0,23-0,35) в группе открытых операций ($p<0,001$).

Активность FVIII у пациентов консервативной группы была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами эндоваскулярной группы и составила

130,4 % (96,6-154,2) и 146,5 % (107-196), соответственно ($p=0,047$). Активность vWF также была ниже среди пациентов, кто получал консервативное лечение и составила 300 % (160-300) и 300 % (160-1200), соответственно ($p=0,008$). Уровень sEPCR среди пациентов консервативной группы был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами эндоваскулярной группы и составил 48,2 нг/мл (40,6-53,3) и 57,1 нг/мл (42,2-79,2), соответственно ($p<0,001$).

Уровень ЛПИ в группе эндоваскулярного лечения составил 0,63 (0,28; 0,55-0,72), в группе открытых операций - 0,29 (0,18; 0,23-0,35) ($p<0,001$). Уровень (антиген) vWF был ниже у пациентов группы эндоваскулярного лечения по сравнению с лицами, которым потребовались шунтирующие операции и составил 0,9 мкг/мл (0,2; 0,83-0,97) и 1,04 мкг/мл (0,22; 0,98-1,12), соответственно ($p<0,001$).

При проведении ROC-анализа в группах инвазивного лечения была выявлена прогностическая роль: 1). уровня sEPCR и развития рестеноза (при значении sEPCR равном или ниже 45,2 нг/мл прогнозируется развитие рестеноза; чувствительность и специфичность метода – 60% и 85,4%, соответственно) (рис. 16). 2). активности FVIII и развития ИМ (при активности FVIII равной или выше 174,4% прогнозируется развитие ИМ; чувствительность и специфичность – 83,3% и 68%, соответственно) в течение года после вмешательств (рис. 16).

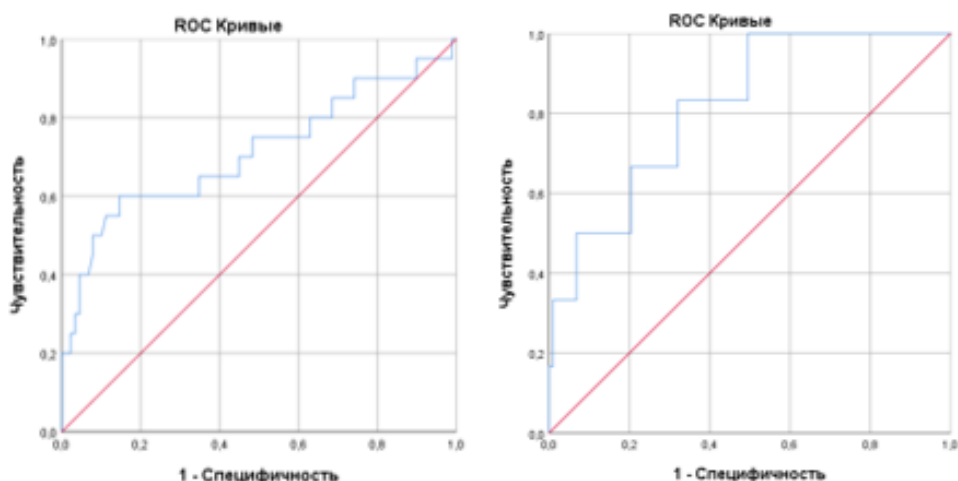


Рисунок 16 - Слева – ROC-кривая в прогностической модели зависимости уровня sEPCR и развития рестеноза в группах эндоваскулярного лечения и открытых операций

Справа - ROC-кривая в прогностической модели зависимости активности FVIII и развития инфаркта миокарда в группах эндоваскулярного лечения и открытых операций

Таким образом, для пациентов с ЗПА с продвинутыми стадиями заболевания, кому требовалась артериальная реконструкция в объеме открытой шунтирующей операции, были характерны более высокие активность vWF, а также уровни АГ vWF и sEPCR, что отражает тяжесть ишемии и дисфункции эндотелия в отношении гиперкоагуляции и сосудистого воспаления.

Модель прогнозирования рестеноза после эндоваскулярных вмешательств

В ходе бинарной логистической регрессии выявлена прогностическая роль уровня sEPCR и активности FVIII в оценке риска рестеноза в течение года после чрескожных периферических интервенций. У пациентов, среди которых в течение 1 года наблюдения был выявлен рестеноз зоны реконструкции, изначальный уровень sEPCR составил $46,8 \pm 15,8$ г/мл. Изначальная активность FVIII у пациентов с рестенозом составила $135,6 \pm 60,3\%$.

R-квадрат Найджелкерка составил 0,524 ($R^2=0,524$); значимость модели составила 0,000062 ($p=0,000062$); уравнение регрессии: $Z = 4,956 - 0,014 * X_1 - 0,089 * X_2 + 2,115 * X_3$, где X_1 – значение активности FVIII до вмешательства; X_2 – значение sEPCR до вмешательства; X_3 – значение, отражающее наличие или отсутствие сахарного диабета 2 типа у пациента – бинарная переменная 0 (нет сахарного диабета) или 1 (есть сахарный диабет).

Расчёт вероятности рестеноза: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность развития рестеноза, e – основание натурального логарифма (число Эйлера).

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа риск развития рестеноза в 2,6 раз выше, чем у пациентов без сахарного диабета (Отношение рисков 2,6, ДИ 95% 1,031-6,599). Абсолютный риск – $41,18 \pm 12\%$ (ДИ 95% 17,78-64,58%).

Модель прогнозирования летальных исходов в группе эндоваскулярного лечения

Проведение бинарной логистической регрессии выявило прогностическую роль активности vWF и уровня метаболитов NO в оценке риска смерти в течение года после чрескожных периферических интервенций. Активность vWF у пациентов, у кого развился летальный исход в течение 1 года наблюдения,

составила $960 \pm 385,4\%$. Уровень метаболитов NO, у кого развился летальный исход в течение 1 года наблюдения, составил в среднем $95,5 \pm 22,1$ мкмоль/мл.

R-квадрат Найджелкерка – 0,812 ($R^2=0,812$); значимость модели – 0,000016 ($p=0,000016$). Уравнение регрессии: $Z = -46,16 + 0,021 * X_1 + 0,209 * X_2 + 8,471 * X_3$, где X_1 – значение активности vWF, %; X_2 – значение метаболитов NO, мкм\мл; X_3 – значение, отражающее наличие или отсутствие гипертонической болезни у пациента – бинарная переменная 0 (нет гипертонической болезни) или 1 (есть гипертоническая болезнь).

Расчёт вероятности исхода: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность развития летального исхода, e – основание натурального логарифма (число Эйлера).

Вероятность развития летального исхода находится в прямой зависимости от исходных показателей активности vWF и уровня метаболитов NO. Наличие гипертонической болезни повышает вероятность летального исхода.

ВЫВОДЫ

1. MTS-тест может быть использован для рутинного лабораторного изучения влияния искусственных материалов, используемых при реконструктивных артериальных вмешательствах, на метаболическую (митохондриальную) активность первичной культуры клеток сосудистой стенки *in vitro*. Полиэтилентерефталат (дакрон) угнетает метаболическую активность первичной культуры эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) на 41,7% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); политетрафторэтилен (ПТФЭ) и нитинол в меньшей степени ингибируют митохондриальную активность культуры эндотелиоцитов *in vitro* ($p < 0,05$).

2. Существенное снижение миграционной активности первичной культуры эндотелиоцитов HUVEC при инкубации с ПЭТ (дакроном) можно рассматривать как возможный неблагоприятный фактор в отношении потенциальной эндотелизации сосудистых протезов из ПЭТ *in vivo* и вероятный благоприятный - в отношении развития рестеноза. Отсутствие значимого влияния на миграционную активность культуры эндотелиоцитов при воздействии ПТФЭ и нитинола позволяет предполагать отсутствие у данных

материалов существенного неблагоприятного влияния на процессы эндотелизации.

3. Инкубация первичной культуры HUVEC с ПТФЭ, ПЭТ и нитиномом характеризуется неоднородным изменением активности и уровня параметров гемостатического звена дисфункции эндотелия: воздействие ПЭТ характеризовалось пониженной активностью vWF (1,0% (1,0-1,35) в группе контроля и 0,5% (0,5-0,5) в группе ПЭТ), и уровня ингибитора активации плазминогена (РАI-1) в кондиционной среде по сравнению с контролем (165,21 нг/мл (1,88, ДИ 95% 164,17 – 166,25) в группе контроля и 159,83 нг/мл (3,25, ДИ 95% 157,77 – 161,90) в группе ПЭТ) ($p < 0,001$); влияние нитинола на первичную культуру эндотелиоцитов не вызвало статистически значимых изменений активности vWF, уровней РАI-1, sEPCR в кондиционной среде, при этом характеризовалась пониженной экспрессией РАI-1 по сравнению с контролем ($p = 0,04$), что свидетельствует об отсутствии у исследуемого материала существенных гиперкоагуляционных эффектов.

4. Для пациентов с заболеваниями периферических артерий атеросклеротической этиологии характерны нарушения гемостатического звена функции эндотелия. С нарастанием степени тяжести хронической ишемии от Пб к III стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна отмечается повышение активности FVIII, vWF и уровня sEPCR ($p < 0,05$).

5. Для пациентов с неблагоприятным течением периферического атеросклероза характерно истощение «гемостатического потенциала» эндотелиального профиля, что проявляется снижением активности FVIII у пациентов при декомпенсации кровообращения в виде развития IV стадии заболевания (130% (81,6-146) при IV стадии заболевания, 155,8% (107,9-205,6) при III стадии заболевания ($p < 0,05$)), более низкой активностью vWF у пациентов с прогрессированием заболевания по сравнению со стабильным течением (160 % (150-300) и 300 % (160-300), соответственно ($p = 0,049$)) и более низкими уровнями sEPCR у больных с рестенозом после эндоваскулярных

операций по сравнению с лицами без рестеноза (41,3 нг/мл (36,6-52,9) и 60,35 нг/мл (48,6-87,8), соответственно ($p=0,002$)).

6. Показатели гемостатического звена ЭД изменяются в зависимости от характера и протяженности поражения артериального русла: у пациентов с окклюзионным поражением артерий подвздошно-бедренного сегмента отмечаются наиболее высокие уровни PAI-1 и sEPCR ($p<0,05$). Уровни PAI-1 и sEPCR изменяются в зависимости от наличия сопутствующей патологии: для сочетания ЗПА и ИБС характерно повышение PAI-1, для сочетания ЗПА и гипертонической болезни – повышение sEPCR ($p<0,05$).

7. Повышение уровня sEPCR более 53,75 нг/мл ассоциируется с выявлением онкологического заболевания в течение года с момента выполнения анализа у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза, требовавшей консервативного лечения ($p=0,017$).

8. Высокая активность FVIII и vWF, составившая в среднем 241 % (177-286,5) и 1200 % (900-1200), соответственно, выявлена у пациентов с ЗПА, у которых в течение года наблюдения развился инфаркт миокарда ($p<0,05$).

9. Снижение активности протеина С ниже 90,1% среди пациентов, которым выполнялись открытые (шунтирующие) операции с использованием синтетических протезов из ПТФЭ и ПЭТ (дакрона), ассоциировалось с повышением риска развития рестеноза в течение года после вмешательства в 9 раз (ОР 9, 95% ДИ 1,162 – 69,71).

10. Уровень метаболитов оксида азота II (суммарная концентрация нитратов и нитритов) у пациентов после шунтирующих операций, ассоциированный с ампутацией конечности, достигал максимальных значений и составил в среднем 116,3 мкмоль/мл (90-130,5) ($p=0,025$), с развитием рестеноза зоны артериальной реконструкции - 35,6 мкмоль/мл ($p=0,036$), с летальными исходами - 33 мкмоль/мл (30-36) ($p=0,043$).

11. Активность vWF у пациентов после эндоваскулярного лечения, у кого развился летальный исход в течение 1 года наблюдения, составила $960\pm 385,4\%$; у пациентов, у кого не развился летальный исход – $483,5\pm 401\%$;

уровень метаболитов NO среди лиц после чрескожных вмешательств, у кого развился летальный исход в течение 1 года наблюдения, составил в среднем $95,5 \pm 22,1$ мкмоль/мл, у кого не развился летальный исход – $81,1 \pm 29,3$ мкмоль/мл ($p < 0,05$). Вероятность развития летального исхода после эндоваскулярного лечения находилась в прямой зависимости от исходных показателей активности vWF и уровня метаболитов NO: чем выше значения активности vWF и уровня метаболитов NO, тем выше вероятность развития летального исхода в послеоперационном периоде; наличие гипертонической болезни повышало вероятность летального исхода.

12. Как избыточно высокие, так и выражено низкие уровни метаболитов оксида азота II характерны для неблагоприятного течения периферического атеросклероза и свидетельствуют о тяжести эндотелиальной дисфункции у пациентов с распространенными формами ЗПА. Нарушения синтеза оксида азота (II), ассоциированные с летальными исходами, проявляются по-разному в зависимости от выбранного метода лечения, эндоваскулярного либо открытого хирургического с использованием синтетических протезов.

13. У пациентов с ЗПА и сахарным диабетом 2 типа риск развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей в 2,6 раз выше, чем у пациентов без диабета (ОР 2,6, ДИ 95% 1,031-6,599). Риск развития рестеноза повышается в 4,263 раза при уровне sEPCR ниже 46,8 нг/мл (ОР 4,263, ДИ 95% 1,509-12,042). Вероятность развития рестеноза у данной когорты пациентов находится в обратной зависимости от исходных показателей активности FVIII и уровня sEPCR: чем ниже значения FVIII и sEPCR, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с периферическим атеросклерозом целесообразно оценивать показатели гемостатического звена дисфункции эндотелия с целью уточнения тяжести ишемии, характеризующейся измененными активностью FVIII, vWF и уровнем sEPCR, и объема поражения артериального русла,

протяженному характеру которого соответствуют повышенные уровни PAI-1 и sEPCR.

2. При планировании лечения, в том числе назначения антитромботической терапии, у пациентов с периферическим атеросклерозом следует учитывать понижение активности FVIII у больных с IV стадией заболевания, vWF при прогрессировании атеросклероза и уровня sEPCR при развитии рестеноза после эндоваскулярных вмешательств, соответствующими истощению «гемостатического потенциала» эндотелиального профиля.

3. Целесообразно оценивать уровень sEPCR у пациентов с ЗПА с целью оценки рисков выявления новообразований; среди лиц с периферическим атеросклерозом с повышенными уровнями sEPCR более 53,75 нг/мл отмечено выявление онкологического заболевания в течение года наблюдения. Выявление повышенных значений sEPCR может способствовать более раннему поиску и выявлению новообразований и, соответственно, своевременному началу лечения.

4. С целью прогнозирования рестеноза после открытых (шунтирующих) операций с использованием синтетических протезов из ПТФЭ и ПЭТ (дакрона) у пациентов с ЗПА целесообразна оценка активности протеина С ввиду того, что снижение последней менее 90,1% ассоциируется с повышением риска развития рестеноза в течение года после вмешательства в 9 раз (ОР 9, 95% ДИ 1,162-69,71).

5. Пациентам с ЗПА атеросклеротической этиологии рекомендуется выполнение анализа плазмы крови на FVIII и vWF ввиду того, что их высокая активность, в среднем 241 % (177-286,5) и 1200 % (900-1200), соответственно, ассоциируется с развитием инфаркта миокарда в течение года наблюдения ($p < 0,05$).

6. Рекомендуется проводить измерение уровня метаболитов оксида азота II (суммарной концентрации нитратов и нитритов) у пациентов с периферическим атеросклерозом перед выполнением открытых (шунтирующих) операций с использованием синтетических протезов для изучения степени

выраженности дисфункции эндотелия и оценки рисков развития тяжелых осложнений: высокие уровни метаболитов NO, 116,3 мкмоль/мл (90-130,5), ассоциируются с повышенными рисками ампутации ($p=0,025$), низкие - с развитием рестеноза зоны артериальной реконструкции (в среднем, 35,6 мкмоль/мл ($p=0,036$)) и летальными исходами (3 мкмоль/мл (30-36) ($p=0,043$)).

7. С целью прогнозирования летального исхода после эндоваскулярного лечения пациентов с периферическим атеросклерозом целесообразно выявление наличия у больных гипертонической болезни, оценки активности vWF и уровня метаболитов NO (суммарной концентрации нитратов и нитритов). Рекомендовано использовать предложенную формулу расчета прогнозирования развития летального исхода после чрескожных реконструкций, в которой используются вышеупомянутые показатели (патент РФ на изобретение № 2752823).

8. Следует способствовать активному выявлению сахарного диабета 2 типа, а также изучать активность FVIII и уровень sEPCR у пациентов с ЗПА атеросклеротической этиологии при планировании эндоваскулярного лечения с целью прогнозирования неблагоприятных исходов в виде развития рестеноза. Использование предложенной формулы расчета риска развития рестеноза после чрескожной баллонной ангиопластики и/или эндопротезирования с использованием непокрытых нитиноловых стентов будет способствовать прогнозированию развития вышеуказанного осложнения с высокой точностью (патент РФ на изобретение № 2750129).

9. Выполнение ультразвукового исследования артерий нижних конечностей и оценка ЛПИ каждые 3 месяца в течение первого года после выполнения эндоваскулярных (ЧТБА и/или стентирование) либо открытых шунтирующих операций на артериях нижних конечностей позволяет выявить признаки рестеноза и своевременно выполнить повторные вмешательства во избежание развития тромбоза и потери конечности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменения параметров гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после реконструктивно-восстановительных операций [Текст] / Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Сучкова, Э.А. Климентова // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. - 2016. - С. 401-403.
2. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Новости хирургии.** - 2017. -Т. 25, № 6. - С. 643-654.
3. Факторы внутреннего каскада коагуляции и маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклероз артерий нижних конечностей [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина, Э.А. Климентова // Тезисы I Съезда хирургов ЦФО РФ. «Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского». – 2017. – №2 – С.187-188.
4. Влияние активности факторов внутреннего каскада на процесс тромбообразования [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, Э.А. Климентова // Материалы XXXIII Международной конференции РоАиСХ. «Ангиология и сосудистая хирургия». – 2017. – Т. 23, №2. - С.169-171.
5. Факторы внутреннего каскада коагуляции и маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей при эндоваскулярных вмешательствах [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Тезисы докладов 23 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2017. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2017. – Т. 18, №6. – С. 96.
6. Hemostatic markers of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease before and after endovascular treatment [Text] / I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze [et al.] // Abstracts The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery 24-27 May 2018 Moscow, Russia. – 2018. - P.288.
7. Фактор фон Виллебранда, метаболиты оксида азота (ii), факторы внутреннего каскада свертывания у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивно-восстановительных вмешательств [Текст] / Э.А. Климентова, Н.Д. Мжаванадзе, В.О. Поваров // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием. - 2018. - С. 108-110.
8. Гемостатические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции. Главный редактор С.С. Лазуко. - 2018. - С. 214-218.
9. Параметры гемостаза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после эндоваскулярных вмешательств [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Приложение. Материалы XXXIV

Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. «Ангиология и сосудистая хирургия». - 2018. – Т. 24, №3. - С.205-207.

10. Показатели системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.** - 2018. – Т. 13, № 3. - С. 29-33.

11. Факторы внутреннего каскада коагуляции и гемостатические маркеры дисфункции эндотелия до и после оперативных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей [Текст] / Э.А. Климентова, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Тезисы докладов 24 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2018. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2018. – Т. 19, №6. – С. 101.

12. Показатели гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий при реконструктивно-восстановительных операциях [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.** - 2018. - № 8. - С. 46-49.

13. Перспективные методы исследования перфузии у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2018. – Т. 24, № 3. - С. 32-38.

14. Факторы внутреннего каскада коагуляции и гемостатические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Новости хирургии.** - 2018. – Т. 26, № 5. - С.547-554.

15. Современные аспекты проведения тредмил теста у пациентов с заболеваниями периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2019. – Т. 25, № 2. - С. 25-30.

16. Влияние параметров гемостаза на развитие тромботических осложнений у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Тезисы докладов XXIII Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2019. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2019. – Т. 20, №5. - С.76.

17. Short-term assessment of intrinsic coagulation factors and endothelial hemostatic markers in patients with peripheral atherosclerosis [Text] / I. Suchkov, R. Kalinin, N. Mzhavanadze, E. Klimentova // Abstract Book The 68th ESCVS International Congress, May 22-25 2019, Groningen, The Netherlands. - 2019. - Vol.60, suppl. 1, №3. - P. 18.

18. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro* [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе // **Гены и Клетки.** - 2019. – Т. 14, № 1. - С. 22-32.

19. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры [Текст] / Е.А. Стрельникова, П.Ю. Трушкина, И.Ю. Суоров, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе, Р.В. Деев // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** - 2019. – Т.7, № 3. - С. 450-465.

20. Оценка цитотоксичности материалов для артериальных реконструктивных вмешательств [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. Тезисы XIII Съезда хирургов. - 2020. - №2. - С.99.
21. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 2: особенности и перспективы лабораторной работы с эндотелиоцитами [Текст] / Н.Д. Мжаванадзе, Н.В. Короткова, Е.А. Стрельникова [и др.] // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. - 2020. – Т. 8, № 3. - С. 407-421.
22. Изучение гемостатических показателей дисфункции эндотелия при воздействии сосудистых синтетических протезов в условиях *in vitro* [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Российский форум по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. Сборник материалов. – 2020. - С. 55.
23. Функциональный ответ первичной культуры эндотелиоцитов на воздействие материала внутрисосудистых стентов [Текст] / Н.Д. Мжаванадзе, Н.В. Короткова, О.Н. Журина [и др.] // Тезисы Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле. - 2020. - С. 111-112.
24. Изучение воздействия материала сосудистых протезов на коагуляционную и миграционную активность культуры эндотелиоцитов [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Тезисы двадцать шестого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2020. – Т. 21, № 6. – С.109.
25. Nitric oxide metabolites level is associated with intensity of disease progression in patients with peripheral atherosclerosis [Text] / I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze [et al.] // *International Angiology*. - 2020. - Vol. 39, Suppl.1, N. 3.- P.155.
26. Сравнение цитотоксичности синтетических сосудистых протезов *in vitro* [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. - 2020. – Т. 28, № 2. - С.183-192.
27. Система гемостаза и эндотелиальная дисфункция при артериальных реконструкциях [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Климентова Э.А. // издат. дом «ГЕОТАР-МЕД». Москва. - 2020. – 128с.
28. Coagulation Factor Activity and Hemostatic Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Peripheral Arterial Disease [Text] / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze [et al.] // **Vasc Specialist Int**. – 2021. –Vol. 37.- 26. – P.1-8.
29. Фактор фон Виллебранда при выполнении инвазивных вмешательств у больных с периферическим атеросклерозом / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова**. - 2021. -Т. 29, № 3. - С. 389–396.
30. Влияние нитинола на метаболическую и коагуляционную активность культуры эндотелиоцитов [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**. - 2021. – Т. 171, № 4. – С. 496-499.
31. Метаболиты оксида азота при развитии осложнений после открытых реконструктивных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом // Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. - 2021. – Т.9, № 3. - С. 407–414.
32. Активность протеина С - маркер рестеноза зоны реконструкции после шунтирующих операций при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних

конечностей [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Тезисы докладов XXIV Ежегодной сессии НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, 2021. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2021. – Т. 22, №3. – С. 70.

33. Активность фактора фон Виллебранда ассоциирована с повышенным риском летальных исходов после эндоваскулярных вмешательств у пациентов с периферическим атеросклерозом [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.] // Приложение. Материалы XXXVI Международной конференции Горизонты современной ангиологии, сосудистой хирургии и флебологии. «Ангиология и сосудистая хирургия». 2021. – Т. 27, №2. - С.297-299.

34. Патент РФ № 2750129. Способ прогнозирования развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом после эндоваскулярных вмешательств [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

35. Патент РФ № 2752823. Способ прогнозирования летальных исходов у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных реконструкций [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

36. Патент РФ № 2754502. Способ прогнозирования развития острого инфаркта миокарда у пациентов с перемежающейся хромотой вследствие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [Текст] / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Поваров В.О. // 2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ vWF – антиген фактора фон Виллебранда

ГБ – гипертоническая болезнь

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПИКС - постинфарктный кардиосклероз

ПТФЭ - политетрафторэтилен

ПЭТ – полиэтилентерефталат

СД – сахарный диабет

ЧТБА – чрескожная баллонная ангиопластика

ЭД – эндотелиальная дисфункция

FVIII – coagulation factor VIII, фактор свертывания VIII

HUVEC - human umbilical vein endothelial cells, эндотелиальные клетки пупочной вены человека

NO – nitric oxide, оксид азота II

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor – 1, ингибитор активатора плазминогена 1 типа

PrC – protein C, протеин C

ROC-кривая - receiver operator characteristic, рабочая характеристика приёмника

sEPCR - soluble endothelial protein C receptor, растворимые эндотелиальные рецепторы протеина C

vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда