

Р.Е. КАЛИНИН<sup>1</sup>, И.А. СУЧКОВ<sup>1</sup>, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ<sup>1</sup>,  
В.О. ПОВАРОВ<sup>1</sup>, Э.А. КЛИМЕНТОВА<sup>1</sup>,  
О.Н. ЖУРИНА<sup>1</sup>, Г.А. ПУЧКОВА<sup>2</sup>



## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕСТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова<sup>1</sup>,  
Областной клинический кардиологический диспансер<sup>2</sup>, г. Рязань,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить роль параметров гемостаза как потенциальных маркеров развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом при выполнении эндоваскулярных вмешательств.

**Материал и методы.** В открытое проспективное исследование вошли 55 пациентов с периферическим атеросклерозом с хронической ишемией нижних конечностей ПБ-IV стадии по классификации А.В. Покровского-Фонтейна в возрасте 63 (57; 69) лет; 48 (87,3%) пациентов мужского пола; 18 (32,7%) пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа (СД). Перед ангиопластикой или стентированием артерий нижних конечностей в периферической крови определяли активность протеина С (PrC), уровни растворимых эндотелиальных рецепторов к протеину С (sEPCR), активность факторов свертывания FVIII, FIX, FXI. В течение года после вмешательств при помощи ультразвуковых и ангиографических исследований оценивалось развитие рестеноза зоны реконструкции.

**Результаты.** В течение 1 года рестеноз развился у 13 (23,6%) пациентов. Уровень sEPCR ниже 46,8 нг/мл соответствовал повышению риска развития рестеноза в 4,263 раза (отношение рисков 4,263, ДИ 95% 1,509-12,042); абсолютный риск – 47±11% (ДИ 95% 25-69 %). У пациентов с СД риск развития рестеноза был в 2,6 раза выше, чем у пациентов без диабета (отношение рисков 2,6, ДИ 95% 1,031-6,599); абсолютный риск – 41,18±12% (ДИ 95% 17,78-64,58%). Вероятность развития рестеноза находилась в обратной зависимости от исходных показателей активности FVIII и уровня sEPCR: чем ниже абсолютные значения FVIII и sEPCR, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде.

**Заключение.** Наличие сахарного диабета 2 типа, изменение активности фактора свертывания FVIII и уровня растворимых рецепторов к протеину С (sEPCR) ассоциированы с развитием рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом при выполнении эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей.

*Ключевые слова:* маркеры гемостаза, рестеноз, периферический атеросклероз, эндоваскулярные вмешательства, сахарный диабет

**Objective.** To study the role of hemostatic parameters as potential markers of restenosis in patients with peripheral artery disease (PAD) after endovascular procedures.

**Methods.** An open prospective study involved 55 PAD patients aged 63 (57; 69) with the stage Пб-IV Fontaine chronic lower limb ischemia; 48 (87.3%) subjects were male; 18 (32.73%) patients had type 2 diabetes mellitus (T2D). Before angioplasty or stenting of the arteries of the lower extremities, the activity of protein C (PrC), the levels of soluble endothelial receptors for protein C (sEPCR), the activity of coagulation factors FVIII, FIX, FXI were determined in the peripheral blood. Within a year every three months Duplex ultrasound or angiography for follow-up examination have been performed to detect restenosis.

**Results.** Within one year restenosis was detected in 13 (23.6%) patients. Binary regression analysis revealed T2D, FVIII activity and sEPCR as prognostic markers of restenosis. sEPCR level lower than 46.8 ng/ml was associated with a 4.263 higher risk for restenosis after endovascular procedures (odds ratio 4.263, CI 95% 1.509-12.042); absolute risk 47±11% (CI 95% 25-69 %). The patients with T2D had a 2.6 higher risk for restenosis as compared to subjects without diabetes mellitus (odds ratio 2.6, CI 95% 1.031-6.599); absolute risk 41.18±12% (CI 95% 17.78-64.58%). The probability of developing restenosis was inversely related to the initial indicators of FVIII activity and the level of sEPCR: the lower the absolute values of FVIII and sEPCR, the higher the likelihood of developing restenosis in the postoperative period.

**Conclusion.** Patients with diabetes mellitus (type 2), reduced activity of coagulation factor FVIII and level of soluble endothelial protein C receptors are at particularly high risk for restenosis

*Keywords:* hemostatic markers, restenosis, peripheral artery disease, endovascular interventions, diabetes mellitus



### Научная новизна статьи

Изучение параметров гемостаза у больных с периферическим атеросклерозом выявило, что уровень sEPCR ниже 46,8 нг/мл соответствовал повышению риска развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств в 4,263 раза (ОР 4,263, ДИ 95% 1,509-12,042), наличие сахарного диабета 2 типа – в 2,6 раза (ОР 2,6, ДИ 95% 1,031-6,599). Вероятность развития рестеноза находилась в обратной зависимости от исходных показателей активности FVIII и уровня sEPCR. Авторами предложена методика расчета индивидуальной вероятности развития рестеноза с использованием вышеуказанных показателей.

### What this paper adds

The study of hemostasis parameters in patients with the peripheral atherosclerosis revealed that the sEPCR level below 46.8 ng/ml corresponded to an elevation of restenosis risk after endovascular interventions by 4.263 folds (odds ratio 4.263, 95% CI 1.509-12.042), the presence of type 2 diabetes mellitus – in 2.6 folds (odds ratio 2.6, 95% CI 1.031-6.599). The likelihood of developing restenosis was inversely related to baseline FVIII activity and sEPCR levels. The authors proposed a method for calculating the individual probability of developing restenosis using the above-mentioned indicators.

### Введение

Периферический атеросклероз занимает важное место в структуре атеросклеротического поражения артерий наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ишемией головного мозга. Консервативное лечение, эндоваскулярные и открытые оперативные вмешательства способны улучшить качество жизни и прогноз заболевания. Однако со временем у пациентов регистрируются прогрессирование атеросклероза, развитие тромбозов и рестеноза после проведенного лечения, что приводит к повышению инвалидности и летальности. Поиск механизмов развития и профилактики вышеуказанных состояний является объектом пристального интереса сосудистых хирургов [1].

Спустя несколько месяцев после ангиопластики и стентирования артерий может отмечаться стенозирование либо окклюзия зоны реконструкции. Подобный рецидив стеноза и снижение просвета сосуда принято обозначать как рестеноз. Причин для развития рестеноза несколько. Как правило, основная патология, выявляемая в зоне реконструкции при рестенозе, – это гиперплазия интимы. Важную роль может играть ремоделирование сосудистой стенки даже в отсутствие выраженной неоинтимальной гиперплазии.

Гиперплазия интимы – это патологический процесс, участниками которого являются кровь, элементы сосудистой стенки и периваскулярное пространство; в сложное взаимодействие вовлечены многочисленные клеточные линии и сигнальные пути. Известно о том, что в патогенезе развития стенотических и рестенотических процессов в сосудах задействовано большое количество хемо- и цитокинов, биологически активных веществ. Эндотелиальные клетки в физиологических условиях способны поддерживать устойчивый гомеостаз в отношении атромбогенности внутренней выстилки сосудов за счет экспрессии антикоагулянтных факторов, включая оксид азота, тромбомодулин, гепарин, простагландин PGI<sub>2</sub> и другие, наличие рецеп-

торов к протеину С, в норме поддерживающих атромбогенность интимы [2].

При возникновении сосудистого повреждения эндотелий может выделять различные прокоагулянтные вещества, ассоциированные с воспалением и гиперкоагуляцией [3]. Эндотелий поддерживает атромбогенность и нормальный ток крови за счет оптимальной регуляции реактивности тромбоцитов, коагуляции, тромболиза путем синтеза широкого спектра вазоактивных молекул. Потеря нормальной структуры и функции эндотелия приводит к развитию хронических изменений, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, тромбозом, рестенозом, диабетом [4].

Эндотелиальные рецепторы протеина С (endothelial protein C receptors, EPCR), характерные для эндотелиальных клеток (ЭК), структурно схожи с семейством белков 1/CD1 комплекса гистосовместимости HLA, задействованных в процессах иммунного ответа [5]. EPCR ускоряют опосредованную тромбином активацию протеина С, естественного антикоагулянта, концентрируя его рядом с поверхностью сосудистой стенки. Точных причин и условий, способствующих отщеплению рецепторов EPCR от ЭК (soluble endothelial protein C receptors, sEPCR), в настоящее время достоверно неизвестно, однако есть работы, посвященные данной тематике. Так, L. Lattenist et al. выявили, что, индуцируемое ферментом ADAM отщепление рецепторов к протеину С усиливается в условиях гипергликемии [6]. В целом, несмотря на то что полного понимания функций EPCR и sEPCR в настоящее время нет, предполагается, что подобно тромбомодулину и активированному протеину С, они могут изменять воспалительные ответы посредством сложных регуляторных механизмов.

Потенциальную роль в развитии послеоперационных осложнений, включая рестеноз и тромбоз, играют факторы свертываемости, в том числе относящиеся к внутреннему пути коагуляции, включая факторы FVIII, FIX, FXI, FXII. Ак-

тивация FXII рассматривается в качестве первого шага во внутреннем каскаде коагуляции. Его активация индуцируется путем контактирования с субэндотелиальным коллагеном в присутствии высокомолекулярного кининогена. Активированный FXIIa, в свою очередь, активирует FXI, что ведет к активации FIX. Последний играет роль сериновой протеазы, для функции которой важную роль играет FXIII. Когда FXIII и FIXa связываются друг с другом на мембране тромбоцитов, запускается процесс протеолиза, а именно, сериновая протеаза отщепляет определенные участки зимогена, что приводит к последующей активации [7]. D. Gaialani и соавт. (2016) рассматривают FXI как важный связующий пункт внешнего и внутреннего путей свертывания, в то время как факторы FIX и FVIII играют важную роль в активации фактора X [8]. Прокофактор VIII, или антигемофильный фактор, циркулирует в плазме в виде комплекса с фактором фон Виллебранда. Традиционно считалось, что FVIII вырабатывается лишь в эндотелиоцитах печени, однако позже было показано, что выработка его активно происходит и во внепеченочных ЭК. До 95% FVIII находится в комплексе с фактором фон Виллебранда, что защищает его от инактивации протеином С [9]. FVIII активируется путем взаимодействия с альфа-тромбином с образованием кофактора FVIIIa. Далее уже активированный фактор VIII формирует комплекс с сериновой протеазой – FIXa, ионами Ca<sup>2+</sup>, что приводит к образованию «внутреннего» фактора – теназы. FVIII на 40% гомологичен FV. Y. Kamikubo et al. выявили, что тканевой фактор в составе внешнего пути свертывания может селективно активировать антигемофильный фактор, фактор VIII, и в целом внутренний путь свертывания вне зависимости от активности тромбина [10]. Роль факторов FVIII, FIX, FXI у больных с периферическим атеросклерозом в настоящее время уточняется, при этом важно отметить, что фактор свертываемости FXII согласно ряду исследований не показал важной прогностической роли у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [11].

Таким образом, указанные выше протеин С, рецепторы sEPCR и факторы свертываемости FVIII, FIX, FXI, относящиеся к внутреннему каскаду коагуляции, могут играть важную роль в процессах коагуляции и сосудистого воспаления. Изучение их уровня и активности может играть потенциальную роль в оценке рисков неблагоприятных исходов после инвазивных вмешательств на сосудистом русле.

**Цель.** Изучить роль параметров гемостаза как потенциальных маркеров развития рестеноза у пациентов с периферическим атеросклерозом при выполнении эндоваскулярных вмешательств.

## Материал и методы

В открытое проспективное исследование вошли 55 человек, страдающих периферическим атеросклерозом с поражением артерий нижних конечностей IIБ-IV стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна; средний возраст пациентов составил 63 (57; 69) года; 87,3% (48) пациентов – мужского пола. У 34 (61,8%) пациентов отмечалась бедренно-подколенная окклюзия, у 14 (25,5%) – подвздошно-бедренная, у 1 (1,8%) – подколенно-берцовая; у 6 (10,9%) больных отмечался многоуровневый характер поражения. IIБ стадия заболевания выявлена у 8 (14,5%) пациентов, III стадия – у 33 (60%), IV – у 14 (25,5%). Ангиопластика была выполнена 36 (65,5%) пациентам, остальным после выполнения ангиопластики было проведено стентирование с использованием нитиновых стентов. В среднем лодыжечно-плечевой индекс на целевой конечности при включении в исследование составил 0,63 (0,41; 0,84). 6 (10,9%) больным ранее выполнялись эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей. 18 (32,7%) пациентов имели сахарный диабет (СД) 2 типа, 27 (49,1%) – ишемическую болезнь сердца (ИБС), 18 (32,7%) – постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), 37 (67,3%) – гипертоническую болезнь (ГБ).

За сутки до выполнения эндоваскулярных вмешательств на магистральных артериях выполнялся забор периферической венозной крови для оценки гемостатических параметров: уровня растворимых эндотелиальных рецепторов к протеину С (soluble endothelial protein C receptors, sEPCR), активности факторов свертываемости FVIII, FIX и FXI.

Активность протеина С определялась в плазме крови хромогенным с субстратом гемостазиологическим методом с использованием реагентов Berichrom Protein C (SIEMENS) (Германия), CAGLEANI (SYSMEX) (Япония), CAGLEAN II (SYSMEX) (Япония), на автоматическом коагулометре SYSMEX CA 660 (Япония). Активность протеина С определялась в %.

Уровень растворимых эндотелиальных рецепторов к протеину С (sEPCR) в сыворотке крови определялся с использованием набора для количественного определения эндотелиального рецептора протеина С методом иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США, каталожный номер SEA022Hu) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurit (Dunex, США). Уровень sEPCR определялся в нг/мл.

Активность факторов свертываемости VIII, IX, XI определялась в плазме крови клоттинговым гемостазиологическим методом

на оптическом полуавтоматическом коагулометре SYSMEX CA 50 (Япония) с использованием субстратной, дефицитной по VIII фактору плазмы (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия, каталожный номер OTXW17), дефицитной по IX фактору плазмы (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия, каталожный номер OTXX17), дефицитной по XI фактору плазмы (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия, каталожный номер OSDF13). Активность FVIII, FIX, FXI определялась в %.

Оценка рестеноза зоны артериальной реконструкции в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев проводилась путем ультразвуковой доплерографии с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) с использованием портативного доплера «Ангиодин ПК» и ультразвукового сканера Sono Scape S20 (Китай), ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) артерий нижних конечностей с использованием сканеров Sono Scape S20 (Китай) и eSaote Lab Seven (Италия), при помощи линейного и конвексного датчиков, а также, при наличии показаний при помощи ангиографического исследования на ангиографических комплексах Philips «Integris 5000» (Германия) и Siemens Axiom Artis (Германия) с использованием ангиографической инъекционной системы MEDRAD Mark V ProVis (Германия).

### Статистика

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26». Проверку нормальности распределения данных проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Результаты представлены в формате Me [LQ; UQ], где Me – медиана, LQ – нижний квартиль и UQ – верхний квартиль. Для оценки статистической значимости различий независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Уровень значимости (p) принимали меньшим 0,05. Корреляционный анализ проводился по методике Спирмена. Для оценки возможности прогнозирования исходов применялся метод бинарной логистической регрессии с последую-

ющим расчетом отношения рисков и абсолютных рисков развития события с применением сопряженных таблиц.

### Результаты

Средние значения активности протеина С, уровня sEPCR, активности факторов FVIII, FIX и FXI представлены в таблице 1.

Статистически значимых различий изучаемых показателей в зависимости от наличия ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, а также уровня поражения и стадии заболевания выявлено не было.

В течение 1 года после эндоваскулярного лечения рестеноз развился у 13 (23,6%) пациентов. Прочие неблагоприятные исходы в течение 1 года наблюдения представлены в таблице 2.

Активность протеина С у пациентов с рестенозом до операции составила 98 (90,2; 115) %, без рестеноза – 104 (90,5; 113) % ( $p>0,05$ ). При этом активность PtC у мужчин была ниже по сравнению с женщинами, составив 98 (86; 111,5) % и 127,6 (109; 130) %, соответственно ( $p=0,003$ ).

Уровень sEPCR у пациентов с рестенозом составил 41,3 (36,6; 52,9) нг/мл, у пациентов, у которых не было рестеноза, – 60,4 (48,6; 87,8) нг/мл ( $p=0,002$ ).

Активность FVIII у пациентов с рестенозом до операции составила 130 (95,7; 151,1) %, без рестеноза – 155,5 (109,75; 205,88) % ( $p>0,05$ ). При этом активность FVIII у пациентов ( $n=6$ ), у которых в течение года наблюдения развился острый инфаркт миокарда (ОИМ), была статистически значимо повышена по сравнению с больными с отсутствием ОИМ, составив 241 (177; 286,5) % и 142,3 (102; 190) % соответственно ( $p=0,036$ ).

Активность FIX у пациентов с рестенозом до операции составила 172,8 (143,9; 268,25) %, без рестеноза – 180 (134,5; 220,75) % ( $p>0,05$ ). При этом активность FIX была статистически значимо ниже у мужчин по сравнению с женщинами и составила 166,4 (133,7; 217) % и 261 (214,5; 273) % соответственно ( $p=0,002$ ).

Активность FXI у пациентов с рестенозом до операции составила 101,9 (90,9; 183,1) %, без рестеноза – 129 (97,35; 183,5) % ( $p>0,05$ ).

Таблица 1

Средние уровни показателей			
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Возраст, лет	63	57	69
Протеин С, %	102	90	114
sEPCR, нг/мл	57,1	42,2	79,2
FVIII, %	146,5	107	196
FIX, %	178	134	221
FXI, %	113,2	92	187

**Исходы в течение 1 года после включения пациентов в исследование**

Вид неблагоприятного исхода	N (%)
Прогрессирование заболевания	11 (20%)
Тромбоз зоны реконструкции	1 (1,82%)
Развитие онкологического заболевания	5 (9,1%)
Развитие острого инфаркта миокарда	4 (7,27%)
Ампутация	1 (1,82%)
Ишемический инсульт	1 (1,82%)
Летальные исходы	6 (10,91%)

Примечание: в 2 случаях причиной смерти стал острый инфаркт миокарда; причину остальных летальных исходов достоверно установить не удалось, однако в 2 случаях среди пациентов, у которых развился летальный исход, в течение года было зафиксировано вновь выявленное онкологическое заболевание.

Нами были выявлены следующие статистически значимые корреляционные связи: между активностью FVIII и FIX ( $r=+0,397$ ), FIX и FXI ( $r=+0,52$ ).

Метод бинарной логистической регрессии позволил получить следующие результаты и разработать методику прогнозирования развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств: 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).

Расчет 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 раза 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%). Индекс потенциального вреда сахарного диабета 2 типа — 3,94.

Уровень sEPCR ниже 46,8 нг/мл до эндоваскулярного вмешательства соответствовал повышению риска развития рестеноза в 4,263 раза (отношение рисков 4,263, ДИ 95% 1,509-12,042). У 47% пациентов со значениями sEPCR менее 46,8 нг/мл развился рестеноз, при этом только у 11% со значениями выше 46,8 нг/мл рестеноз развился. Абсолютный риск составил  $47 \pm 11\%$  (ДИ 95% 25-69 %).

Согласно результату бинарной логисти-

ческой регрессии активность протеина С, факторов FIX и FXI не оказала влияния на прогнозирование рестеноза после эндоваскулярных вмешательств. Вероятность развития рестеноза находилась в обратной зависимости от исходных показателей активности FVIII и уровня sEPCR: чем ниже абсолютные значения FVIII и sEPCR, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде.

**Обсуждение**

В литературе представлено несколько потенциальных способов прогнозирования рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. М. Vertes et al. сообщают о том, что при стентировании артерий аорто-подвздошных сегментов у пациентов с периферическим атеросклерозом имплантация стентов с оставлением длинных сегментов эндопротезов в аорте может рассматриваться в качестве предиктора развития рестеноза [12]. N. Chen et al. сделали заключение о том, что оценка сывороточного уровня P-селектина и эндотелина-1 имели важное прогностическое значение в оценке развития рестеноза после эндоваскулярного лечения у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей [13]. S. Lee et al. сообщают о том, что соотношение уровня тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам имеет прогностическое значение в отношении развития рестеноза [14].

Нами выявлено, что наличие сахарного диабета 2 типа являлось важным маркером развития рестеноза у пациентов после эндоваскулярных вмешательств, что соответствует данным, полученным в ходе оценки развития рестеноза у пациентов при чрескожных коронарных вмешательствах [15].

В нашем исследовании выявлены статистически значимые различия в уровне растворимых эндотелиальных рецепторов протеина С у пациентов с или без рестеноза в течение года наблюдения. М.А. Bilgic et al. оценивали взаи-

мосвязь селектинов и уровня sEPCR и развития рестеноза у пациентов на гемодиализе после создания артерио-венозной фистулы (АВФ) и пришли к выводу, что степень стеноза АВФ в послеоперационном периоде коррелировала с сывороточным уровнем Е-селектинов, но не sEPCR [16]. Различия в результатах могут быть объяснимы разницей в дизайне исследования и в целом разной патологией у больных, включенных в исследования.

Традиционно неблагоприятные сердечно-сосудистые события ассоциировались с повышенной активностью факторов коагуляции внутреннего каскада коагуляции, преимущественно в отношении венозных тромбозомболических осложнений [17]. Выявленное нами снижение активности фактора свертываемости FVIII, характерное для развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств, соотносится с данными, полученными коллективом авторов во главе с А. Zamzam, которые установили, что у больных с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, активность естественных антикоагулянтов протеина С и протеина S, а также факторов коагуляции FIX, FXI и FXII снижена по сравнению с пациентами, не имеющими заболевания периферических артерий [18].

### Заключение

У пациентов с периферическим атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа повышен риск развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. Фактор свертывания FVIII и растворимые эндотелиальные рецепторы протеина С, sEPCR могут рассматриваться в качестве новых потенциальных маркеров развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств при заболеваниях периферических артерий атеросклеротической этиологии, при этом чем ниже абсолютные значения активности FVIII и уровня sEPCR, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде.

### Финансирование

Часть работы выполнена благодаря грантовой поддержке Исследовательского гранта Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS Research Grant), часть работ – в соответствии с планом научных исследований Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов или медицинских изделий авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кательницкий ИИ, Кательницкий ИГИ, Ливадная ЕС. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2019;27(4):487-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274487-494
2. Калинин РЕ, Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Климентова ЭА, Журина ОН. Показатели гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий при реконструктивно-восстановительных операциях. *Хирургия. Журн им НИ Пирогова*. 2018;(8):46-49. doi: 10.17116/hirurgia2018846
3. Стрельникова ЕА, Трушкина ПЮ, Сузов ИЮ, Короткова НВ, Мжаванадзе НД, Деев РВ. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть I: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465
4. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Sep;37(9):e108-e14. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
5. Fukudome K, Esmon CT. Molecular cloning and expression of murine and bovine endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR). The structural and functional conservation in human, bovine, and murine EPCR. *J Biol Chem*. 1995 Mar 10;270(10):5571-77. doi: 10.1074/jbc.270.10.5571
6. Lattenist L, Ochodnický P, Ahdí M, Claessen N, Leemans JC, Satchell SC, Florquin S, Gerdes VE, Roelofs JJ. Renal endothelial protein C receptor expression and shedding during diabetic nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1171-82. doi: 10.1111/jth.13315
7. Barmore W, Bajma T, Burns B. Biochemistry, Clotting Factors. [Last Update: May 23, 2020.]. In: StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan [дата обращения: 2021 Янв 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507850/>
8. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jul;36(7):1316-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306925
9. Everett LA, Cleuren AC, Khoriaty RN, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3697-705. doi: 10.1182/blood-2014-02-554501
10. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampolli A, Marchese P, Rothmeier AS, Orje JN, Gale AJ, Krishnaswamy S, Gruber A, Østergaard H, Petersen LC, Ruf W, Ruggeri ZM. Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex. *Blood*. 2017 Oct 5;130(14):1661-70. doi: 10.1182/blood-2017-02-767079

11. Yazdani-Biuki B, Krippel P, Brickmann K, Fuerst F, Langsenlehner U, Paulweber B, Pilger E, Wascher TC, Brezinschek HP, Renner W. The functional promoter polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2010 Feb;61(2):211-15. doi: 10.1177/0003319709337305
12. Vértés M, Juhász IZ, Nguyen DT, Nemes B, Hüttl K, Dysa E. Long aortic part of the stents as a new predictor for in-stent restenosis after kissing stenting of the aortoiliac arteries. *EJVES. Book of Abstracts – The European Society for Vascular Surgery 32nd Annual Meeting 2018*. 2019;58(Is 6 Suppl 2):e323-e324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.06.938>
13. Chen N, Chen L, Jiang S, Wang Z, Liu T. Predictive value of P-selectin and endothelin-1 for vascular restenosis after interventional procedures for peripheral artery disease. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3907-12. doi: 10.3892/etm.2019.7407
14. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict target vessel restenosis after infrainguinal angioplasty with stent implantation. *J Clin Med*. 2020 Jun 3;9(6):1729. doi: 10.3390/jcm9061729
15. Armstrong EJ, Waltenberger J, Rogers JH. Percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: current concepts and future directions. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 May;8(3):581-89. doi: 10.1177/1932296813517058
16. Bilgic MA, Yilmaz H, Bozkurt A, Celik HT, Bilgic IC, Gurel OM, Kirbas I, Bavbek N, Akcay A. Relationship of late arteriovenous fistula stenosis with soluble E-selectin and soluble EPCR in chronic hemodialysis patients with arteriovenous fistula. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Feb;19(1):133-39. doi: 10.1007/s10157-014-0955-4
17. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):696-701. doi: 10.1056/NEJM200003093421004
18. Zamzam A, Syed MH, Rand ML, Singh K, Hussain MA, Jain S, Khan H, Verma S, Al-Omran M, Abdin R, Qadura M. Altered coagulation profile in peripheral artery disease patients. *Vascular*. 2020 Aug;28(4):368-77. doi: 10.1177/1708538120915997
4. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Sep;37(9):e108-e14. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813
5. Fukudome K, Esmon CT. Molecular cloning and expression of murine and bovine endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR). The structural and functional conservation in human, bovine, and murine EPCR. *J Biol Chem*. 1995 Mar 10;270(10):5571-77. doi: 10.1074/jbc.270.10.5571
6. Lattenist L, Ochodnický P, Ahdi M, Claessen N, Leemans JC, Satchell SC, Florquin S, Gerdes VE, Roelofs JJ. Renal endothelial protein C receptor expression and shedding during diabetic nephropathy. *J Thromb Haemost*. 2016 Jun;14(6):1171-82. doi: 10.1111/jth.13315
7. Barmore W, Bajma T, Burns B. Biochemistry, Clotting Factors. [Last Update: May 23, 2020.]. In: StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan [дата обращения: 2021 Янв 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507850/>
8. Gailani D, Gruber A. Factor XI as a Therapeutic Target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jul;36(7):1316-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306925
9. Everett LA, Cleuren AC, Khoriaty RN, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood*. 2014 Jun 12;123(24):3697-705. doi: 10.1182/blood-2014-02-554501
10. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampoli A, Marchese P, Rothmeier AS, Orje JN, Gale AJ, Krishnaswamy S, Gruber A, Østergaard H, Petersen LC, Ruf W, Ruggeri ZM. Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex. *Blood*. 2017 Oct 5;130(14):1661-70. doi: 10.1182/blood-2017-02-767079
11. Yazdani-Biuki B, Krippel P, Brickmann K, Fuerst F, Langsenlehner U, Paulweber B, Pilger E, Wascher TC, Brezinschek HP, Renner W. The functional promoter polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2010 Feb;61(2):211-15. doi: 10.1177/0003319709337305
12. Vértés M, Juhász IZ, Nguyen DT, Nemes B, Hüttl K, Dysa E. Long aortic part of the stents as a new predictor for in-stent restenosis after kissing stenting of the aortoiliac arteries. *EJVES. Book of Abstracts – The European Society for Vascular Surgery 32nd Annual Meeting 2018*. 2019;58(Is 6 Suppl 2):e323-e324. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.06.938>
13. Chen N, Chen L, Jiang S, Wang Z, Liu T. Predictive value of P-selectin and endothelin-1 for vascular restenosis after interventional procedures for peripheral artery disease. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):3907-12. doi: 10.3892/etm.2019.7407
14. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict target vessel restenosis after infrainguinal angioplasty with stent implantation. *J Clin Med*. 2020 Jun 3;9(6):1729. doi: 10.3390/jcm9061729
15. Armstrong EJ, Waltenberger J, Rogers JH. Percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: current concepts and future directions. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 May;8(3):581-89. doi: 10.1177/1932296813517058
16. Bilgic MA, Yilmaz H, Bozkurt A, Celik HT, Bilgic IC, Gurel OM, Kirbas I, Bavbek N, Akcay A. Relationship of late arteriovenous fistula stenosis with soluble E-selectin and soluble EPCR in chronic hemodialysis

## REFERENCES

1. Katelnitskiy II, Katelnitskiy IgI, Livadnyaya ES. Advantages of modern methods of prevention of thrombotic complications in patients with critical ischemia of lower limbs after reconstructive operations. *Ros Med-Biol Vestn im Akad IP Pavlova*. 2019;27(4):487-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019274487-494 Katelnitskiy II, (In Russ.)
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Demikhov VG, Zhurina ON, Klimentova EA. Hemostatic changes in patients with peripheral artery disease before and after bypass surgery. *Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova*. 2018;(8):46-49. doi: 10.17116/hirurgia2018846, (In Russ.)
3. Strel'nikova EA, Trushkina Plu, Surov Iiu, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Deev RV. Endothelium in vivo and in vitro. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450-65. doi:10.23888/HMJ201973450-465, (In Russ.)

patients with arteriovenous fistula. *Clin Exp Nephrol.* 2015 Feb;19(1):133-39. doi: 10.1007/s10157-014-0955-4  
17. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2000 Mar 9;342(10):696-701. doi: 10.1056/

#### Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова,  
кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной  
хирургии и топографической анатомии,  
тел.: +7 903 836 24 17,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

#### Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор, за-  
ведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентген-  
эндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики,  
Рязанский государственный медицинский универ-  
ситет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>  
Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор,  
профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентге-  
нэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики,  
Рязанский государственный медицинский универ-  
ситет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская  
Федерация врач.  
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>  
Мжаванадзе Нина Джансуговна, к.м.н., доцент,  
доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндо-  
васкулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязан-  
ский государственный медицинский университет им.  
акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>  
Поваров Владислав Олегович, к.м.н., соискатель  
кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваску-  
лярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский  
государственный медицинский университет им. акад.  
И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>  
Климентова Эмма Анатольевна, к.м.н., соискатель  
кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваску-  
лярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский  
государственный медицинский университет им. акад.  
И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>  
Журина Ольга Николаевна, к.м.н., научный сотру-  
дник, научно-клинический центр гематологии, онко-  
логии и иммунологии, Рязанский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>  
Пучкова Галина Анатольевна, врач ультразвуковой  
диагностики, областной клинический кардиологи-  
ческий диспансер, г. Рязань, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-6346-2064>

#### Информация о статье

Поступила 11 января 2021 г.  
Принята в печать 10 января 2022 г.  
Доступна на сайте 1 марта 2022 г.

NEJM200003093421004

18. Zamzam A, Syed MH, Rand ML, Singh K, Hussain MA, Jain S, Khan H, Verma S, Al-Omran M, Abdin R, Qadura M. Altered coagulation profile in peripheral artery disease patients. *Vascular.* 2020 Aug;28(4):368-77. doi: 10.1177/1708538120915997

#### Address for correspondence

390026, Russian Federation,  
Ryazan, Vysokovoltnaya Str., 9,  
I.P. Pavlov Ryazan State Medical University,  
the Department of Cardiovascular,  
X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Radiation Diagnostics,  
tel. +7 903 836 24 17,  
e-mail: suchkov\_med@mail.ru,  
Suchkov Igor A.

#### Information about the authors

Kalinin Roman E., MD, Professor, Head of the  
Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Radiation Diagnostics, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>  
Suchkov Igor A., MD, Professor of the Department of  
Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery  
and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan State  
Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>  
Mzhavanadze Nina D., PhD, Associate Professor of  
the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Radiation Diagnostics, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>  
Povarov Vladislav O., PhD, applicant of the Department  
of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative  
Surgery and Radiation Diagnostics, I.P. Pavlov Ryazan  
State Medical University, Ryazan, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>  
Klimentova Emma A., PhD, applicant of the  
Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular,  
Operative Surgery and Radiation Diagnostics, I.P.  
Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan,  
Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>  
Zhurina Olga N., PhD, Researcher, Scientific and  
Clinical Center of Hematology, Oncology and  
Immunology, I.P. Pavlov Ryazan State Medical  
University, Ryazan, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>  
Puchkova Galina A., Physician of Ultrasound  
Diagnostics, Ryazan Regional Clinical Cardiology  
Dispensary, Ryazan, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0002-6346-2064>

#### Article history

Arrived: 11 January 20201  
Accepted for publication: 10 January 2022  
Available online: 1 March 2022