

УДК 616.137.8/.9-004.6-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>

Фактор фон Виллебранда при выполнении инвазивных вмешательств у больных с периферическим атеросклерозом

Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе✉, О.Н. Журина, Э.А. Климентова, В.О. Поваров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Эндотелиальные клетки (ЭК) продуцируют как анти-, так и прокоагулянтные факторы, в частности фактор фон Виллебранда (vWF). vWF приводит к активации тромбоцитов и запускает их агрегацию, а также имеет важное значение в регуляции сосудистого воспаления.

Цель. Изучить уровень и активность vWF у больных с периферическим атеросклерозом при выполнении эндоваскулярных или открытых операций на артериях нижних конечностей.

Материалы и методы. В исследование включено 115 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIб–IV стадий заболевания по А.В. Покровскому–Фонтейну. 55 больным выполнены эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей, 60 — открытые шунтирующие. Всем пациентам до и через 3 месяца после проведенного лечения выполнен забор периферической крови для оценки уровня — антигена (АГ) vWF и активности vWF. В течение года больные наблюдались каждые 3 мес. для оценки развития неблагоприятных исходов, включая прогрессирование заболевания, рестеноз, тромбоз зоны реконструкции, онкологическое заболевание, инфаркт миокарда (ИМ), потерю конечности, инсульт и летальные исходы.

Результаты. У пациентов группы эндоваскулярных операций максимальное значение АГ vWF выявлено при многоуровневом типе поражения — 1,25 мкг/мл (vs 0,2 мкг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–3,21 мкг/мл, $p = 0,019$); в срок 3 мес. схожая тенденция сохранялась. В группе эндоваскулярных вмешательств АГ vWF был статистически значимо выше у больных с развившимся впоследствии ИМ (1,15 мкг/мл, 95% ДИ 1,05–1,18 мкг/мл) по сравнению с лицами без инфаркта (0,9 мкг/мл, 95% ДИ 0,78–1,01 мкг/мл, $p = 0,015$). Кроме того, АГ vWF в срок 3 мес. был повышен у лиц с летальным исходом в течение года, составив 1,06 мкг/мл (95% ДИ 0,96–1,18 мкг/мл, $p = 0,031$). Активность vWF среди лиц, у которых в течение года после эндоваскулярного лечения развился ИМ, была в 4 раза выше по сравнению с лицами без ИМ ($p = 0,022$); схожая тенденция отмечалась и в отношении развития летальных исходов ($p = 0,009$). У больных группы открытых операций в срок 3 мес. максимально высокая активность vWF отмечалась при проксимальном характере поражения артериального русла в виде подвздошно-бедренной окклюзии (1200%, 95% ДИ 640–1200%) и IV стадии заболевания (770%, 95% ДИ 320–1200%, $p < 0,05$). ROC-анализ показал, что при активности vWF равной или выше 620% у пациентов группы эндоваскулярных операций прогнозировался летальный исход; чувствительность и специфичность метода составили 83,3 и 75,5%, соответственно.

Выводы. Для пациентов с периферическим атеросклерозом характерны повышенные антиген и активность vWF с максимальными значениями при многоуровневом поражении артериального русла и критической ишемии. Повышенные антиген и активность vWF характеризовались развитием ИМ и летальных исходов в течение года наблюдения у больных после эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей.

Ключевые слова: фактор фон Виллебранда; vWF; периферический атеросклероз; тромбоз; инфаркт миокарда

Для цитирования:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н., Климентова Э.А., Поваров В.О. Фактор фон Виллебранда при выполнении инвазивных вмешательств у больных с периферическим атеросклерозом // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 3. С. 389–396. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>

Von Willebrand factor in patients with peripheral artery disease who undergo invasive treatment

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov, Nina D. Mzhavanadze✉, Ol'ga N. Zhurina, Emma A. Klimentova, Vladislav O. Povarov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Endothelial cells (ECs) produce both anti- and procoagulant factors, in particular von Willebrand factor (vWF). vWF leads to platelet activation following platelet aggregation, as well as is actively involved in vascular inflammation.

AIM: To evaluate the level and activity of (vWF) in patients with peripheral artery disease (PAD) who underwent endovascular or open bypass grafting.

MATERIAL AND METHODS: The study included 115 patients with chronic lower limb ischemia due to PAD, stage IIb–IV according to A.V. Pokrovsky–Fontaine. Fifty-five participants underwent endovascular treatment, while sixty underwent open bypass procedures using synthetic grafts. Peripheral blood samples were collected from all patients at baseline and three months after invasive treatment to determine the vWF antigen and activity. All patients were monitored every three months for a year to detect the development of unfavorable outcomes including disease progression, restenosis, graft thrombosis, oncology, myocardial infarction (MI), limb loss, stroke, and lethal outcomes.

RESULTS: The highest values of vWF antigen in patients who underwent endovascular treatment were detected in patients with multilevel lesions — 1.25 µg/mL (vs 0.2 µg/mL, 95% confidence interval (CI) 0.72–3.21 mcg/mL $p = 0.019$); with a similar trend observed after a 3-month follow-up. Baseline vWF antigen was higher in endovascular group patients who developed myocardial infarction (MI) within a year following the procedures as compared to those without MI: 1.15 mcg/mL (95% CI 1.05–1.175 mcg/mL) and 0.9 mcg/mL (95% CI 0.78–1.01 mcg/mL), respectively ($p = 0.015$). Moreover, vWF antigen was increased at the 3-month follow-up in patients with lethal outcomes—1.06 mcg/mL (95% CI 0.96–1.18 mcg/mL, $p = 0.031$). vWF activity in endovascular group patients with developed MI was four times higher than those without MI ($p = 0.022$); a similar trend was detected in the development of lethal outcomes ($p = 0.009$). Those who underwent open bypass grafting presented with high activity of vWF with maximum values detected in participants with proximal iliofemoral lesions (1200%, 95% CI 640%–1200%) and stage IV disease (770%, 95% CI 320%–1200%, $p < 0.05$). ROC analysis revealed that vWF activity at least 6.2 times higher in patients who underwent endovascular treatment associated with the development of lethal outcomes within one year after invasive treatments; sensitivity and specificity of the method were 83.3% and 75.5%, accordingly.

CONCLUSION: Patients with PAD presented with increased vWF antigen and activity with maximum values detected in patients with multilevel lesions and critical lower limb ischemia. Increased vWF antigen and activity was associated with development of MI and lethal outcomes within one year following endovascular procedures on lower extremity arteries.

Keywords: *von Willebrand factor; vWF; peripheral artery disease; thrombosis; myocardial infarction*

For citation:

Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Zhurina ON, Klimentova EA, Povarov VO. Von Willebrand factor in patients with peripheral artery disease who undergo invasive treatment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(3):389–396. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79099>

Received: 25.08.2021

Accepted: 11.09.2021

Published: 30.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе ряде тяжелых заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, диабет, аутоиммунные, воспалительные, инфекционные и онкологические заболевания. Эндотелиальные клетки (ЭК) продуцируют как анти-, так и прокоагулянтные факторы, что делает эндотелий одним из ключевых звеньев в системе гемостаза. К активным веществам, выделяемым эндотелием, обладающим прокоагулянтным действием, традиционно относят ингибитор активатора плазминогена-1, активируемые протеазами рецепторы, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфат, тромбоксан, тромбоспондин, коллаген и эластин, фибронектин, а также фактор фон Виллебранда (vWF) [1].

vWF, крупный мультидоменный адгезивный гликопротеин, синтезируется в ЭК и мегакариоцитах, аккумулируется в виде ультракрупных высокомолекулярных мультивомеров в тельцах Вайбеля–Паладе эндотелиоцитов или альфа-гранулах тромбоцитов [2–4]. vWF связывается с гликопротеинами Iba, αIIbβ3 тромбоцитов и субэндотелиальным коллагеном, что приводит к активации тромбоцитов и запускает их агрегацию. Помимо своей ключевой роли в системе свертывания фактор фон Виллебранда имеет важное значение в регуляции сосудистого воспаления. vWF и его молекулярный регулятор ADAMTS13 задействованы в процессах иммунотромбоза, активации и миграции лейкоцитов, сосудистой проницаемости, ишемии и реперфузии, активации комплемента, а также программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбросом клетками-нейтрофилами нейтрофилами внеклеточной нейтрофильной ловушки (нетоз) [5].

Цель — изучить уровень и активность фактора фон Виллебранда у больных с периферическим атеросклерозом

при выполнении эндоваскулярных или открытых операций на артериях нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование, одобренное Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (регистрационный номер на портале clinicaltrials.gov NCT04391374), было включено 115 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей IIб–IV стадий заболевания по А.В. Покровскому–Фонтейну вследствие периферического атеросклероза, которые были разделены на две группы в зависимости от проведенного инвазивного лечения.

В группу эндоваскулярных операций вошло 55 пациентов, средний возраст которых составил 63 (57–69) года. Пациентов мужского пола было 48 (87,3%). Девятнадцати (34,6%) пациентам было выполнено стентирование артерий нижних конечностей с использованием непокрытых нитиновых эндопротезов, тридцати шести (65,5%) — чрескожная баллонная ангиопластика.

В группу открытых (шунтирующих) операций включено 60 пациентов, средний возраст которых составил 65 (60–67) лет. Больных мужского пола был 51 (85%) человек. 40 (66,6%) пациентам выполнено бедренно-подколенное шунтирование, 13 (21,7%) — бифуркационное аорто-бедренное шунтирование 5 (8,3%) — перекрестное бедренно-бедренное шунтирование, 2 (3,3%) — аорто-подколенное шунтирование.

Уровень поражения артериального русла, стадия заболевания и сопутствующая патология у пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристики пациентов изучаемых групп (n = 115)

Параметры	Группа эндоваскулярных операций, n = 55	Группа открытых операций, n = 60
<i>Уровень поражения</i>		
Бедренно-подколенная окклюзия, n (%)	34 (61,8)	32 (53,3)
Подвздошно-бедренная окклюзия, n (%)	14 (25,5)	9 (15,0)
Подколенно-берцовая окклюзия, n (%)	1 (1,8)	0
Многоуровневое поражение, n (%)	6 (10,9)	11 (18,3)
Синдром Лериша, n (%)	0	8 (13,3)
<i>Стадия заболевания</i>		
IIб, n (%)	8 (14,6)	6 (10,0)
III, n (%)	33 (60,0)	39 (65,0)
IV, n (%)	14 (25,5)	15 (25,0)
<i>Сопутствующая патология</i>		
Артериальная операция в анамнезе, n (%)	6 (10,9)	3 (5,0)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	18 (32,7)	10 (16,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	27 (49,1)	17 (28,3)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	18 (32,7)	2 (3,3)
Гипертоническая болезнь, n (%)	37 (67,3)	44 (73,3)

При включении в исследование и через 3 мес. после проведенного инвазивного лечения всем пациентам выполнен забор периферической венозной крови для исследования уровня и активности vWF с использованием вакуумных пробирок S-Monovette (Sarstedt, Германия). Антиген (АГ) vWF в плазме крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием реagenтов Technozym vWF:Ag ELISA (Diapharma Group Inc., США) на автоматическом иммуноферментном анализаторе Lazurit (Dyneх, США). Активность vWF определялась в плазме крови с использованием мануальной методики агглютинации тромбоцитов в присутствии VWF и антибиотика ристоцетина А с использованием реагента Von Willebrand Reagent (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия).

Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию согласно действовавшим клиническим рекомендациям [6]. В течение года с момента включения пациентов в исследование каждые три месяца оценивались неблагоприятные исходы, включая прогрессирование заболевания, развитие рестеноза и тромбоза зоны реконструкции, выявление новых случаев новообразований, острые инфаркт миокарда (ИМ), потерю конечности (ампутация), инсульт и летальные исходы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходы заболевания у пациентов групп эндоваскулярных и открытых операций в течение года наблюдения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Неблагоприятные исходы в изучаемых группах (n = 115) в течение года наблюдения

Тип исхода	Группа эндоваскулярных операций, n = 55	Группа открытых операций, n = 60
Прогрессирование заболевания, n (%)	11 (20,0)	3 (5,9)
Рестеноз, n (%)	13 (23,6)	6 (11,8)
Тромбоз, n (%)	1 (1,8)	10 (19,6)
Онкологическое заболевание, n (%)	5 (9,1)	5 (9,8)
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (7,3)	2 (3,9)
Ампутация, n (%)	1 (1,8)	5 (9,8)
Инсульт, n (%)	1 (1,8)	1 (2,0)
Летальные исходы, n (%)	6 (10,9)	2 (3,9)

В группе эндоваскулярных операций зарегистрировано 6 (10,9%) летальных исходов; причиной двух смертей стал ИМ, еще двух — злокачественное новообразование (точная локализация не установлена), достоверная причина на двух оставшихся смертей неизвестна. В группе открытых операций зарегистрировано 2 (3,9%) летальных исходов; причиной одной из смертей стало злокачественное новообразование (точная локализация не установлена), причина второй неизвестна.

Значения АГ vWF в группах эндоваскулярных и открытых операций до и через 3 мес. после инвазивных вмешательств представлены на рисунке 1.

Антиген vWF был ниже у пациентов группы эндоваскулярного лечения по сравнению с лицами, которым потребовались шунтирующие операции и составил 0,90 (0,20; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–0,97) мкг/мл и 1,04 (0,22; 95% ДИ 0,98–1,12) мкг/мл, соответственно (p < 0,001).

У пациентов группы эндоваскулярных операций АГ vWF при включении в исследование статистически значимо различался между пациентами с бедренно-подколенной окклюзией (0,87 (0,20, 95% ДИ 0,78–0,95) мкг/мл) и многоуровневым поражением (1,25 (0,20, 95% ДИ 0,72–3,21) мкг/мл, p = 0,019), а также между

больными с подвздошно-бедренной (0,9 (0,15, 95% ДИ 0,79–1,01) мкг/мл) и многоуровневым поражением (p = 0,021). В срок 3 мес. после вмешательств АГ vWF при многоуровневом поражении был выше, чем при изолированной подвздошно-бедренной окклюзии, составив 1,18 (95% ДИ 1,15–1,21) мкг/мл и 0,87 (95% ДИ 0,79–1,08) мкг/мл соответственно (p = 0,04), что свидетельствует о более тяжелой степени выраженности дисфункции эндотелия гемостатического профиля, характерной для распространенного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей.

Антиген vWF в срок 3 мес. после эндоваскулярных вмешательств был статистически значимо выше у пациентов, у которых в течение года после вмешательства развился ИМ (1,15 (95% ДИ 1,05–1,175) мкг/мл) и по сравнению с лицами без ИМ (0,9 (95% ДИ 0,78–1,01) мкг/мл, p = 0,015). Кроме того, АГ vWF в сроки 3 мес. после эндоваскулярного лечения у пациентов, доступных к контакту через 1 год, был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, у которых развился летальный исход, и составил 0,90 (95% ДИ 0,78–1,08) мкг/мл и 1,06 (95% ДИ 0,96–1,18) мкг/мл соответственно (p = 0,031).

Проведение открытых операций характеризовалось статистически значимым снижением АГ vWF

с 1,10 (95% ДИ 0,96–1,21) мкг/мл до 0,91 (95% ДИ 0,71–1,10) мкг/мл ($p=0,005$). Зависимости между АГ vWF и развитием неблагоприятных исходов в группе шунтирующих вмешательств выявлено не было.

Активность vWF у пациентов в группах эндоваскулярных и открытых операций до и через 3 мес. после вмешательства представлена на рисунке 2.

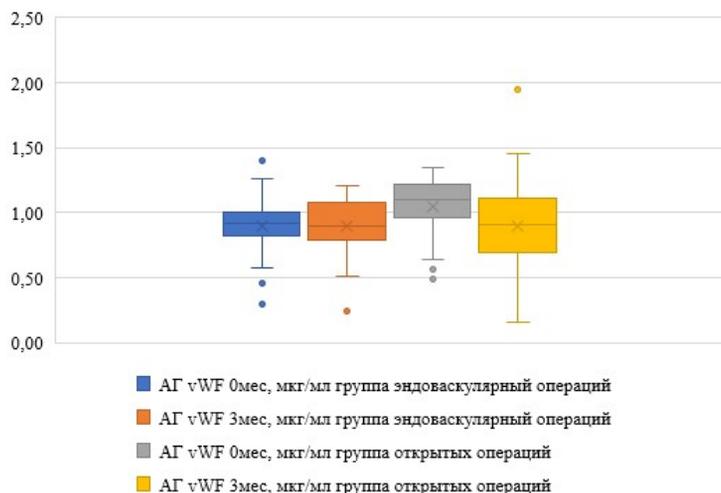


Рис. 1. Антиген vWF до и после вмешательств в изучаемых группах ($n = 115$).

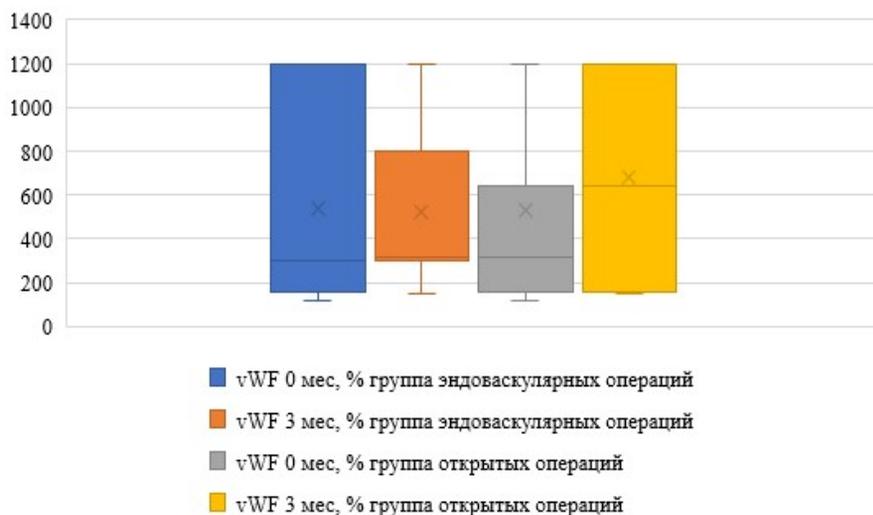


Рис. 2. Активность vWF до и после вмешательств в изучаемых группах ($n = 115$).

У пациентов группы эндоваскулярных операций активность vWF среди лиц, у которых в течение года развился ИМ, при включении в исследование существенно превышала активность vWF по сравнению с теми, у которых не развился ИМ, составив 1200 (95% ДИ 900–1200) % и 300 (95% ДИ 160–800) % соответственно ($p = 0,022$). Повышенная активность vWF отмечались среди лиц после эндоваскулярного лечения, у которых в течение года наблюдения развился летальные исходы: активность vWF при включении в исследование в случае развития

летального исхода составила 1200 (95% ДИ 640–1200) % по сравнению с пациентами, доступными к контакту к окончанию года наблюдения — 300 (95% ДИ 160–600) % ($p = 0,009$).

У больных группы открытых операций активность vWF в срок 3 мес. была статистически значимо выше при подвздошно-бедренной окклюзии по сравнению с бедренно-подколенной и составила 1200 (95% ДИ 640–1200) % и 600 (95% ДИ 160–1200) % соответственно ($p = 0,045$). Несмотря на снижение активности vWF в срок

3 мес., она оставалась существенно выше по сравнению с нормальными показателями (70–150%, рис. 2). В срок 3 мес. после оперативного вмешательства активность vWF статистически значимо различалась среди пациентов с разными стадиями заболевания, составив 160 (95% ДИ 150–320) % при IIб стадии заболевания, 640 (95% ДИ 300–1200) % — при III стадии и 770 (95% ДИ 320–1200) % — при IV стадии ($p < 0,05$).

Проведение ROC-анализа в обеих группах лечения для построения прогностических моделей зависимости АГ и активности vWF и развития неблагоприятных исходов позволило получить следующие данные: анализ зависимости активности vWF и летальных исходов в группе эндоваскулярных операций показал, что площадь под ROC-кривой составила $0,827 \pm 0,064$ с 95% ДИ $0,701–0,952$ (рис. 3).

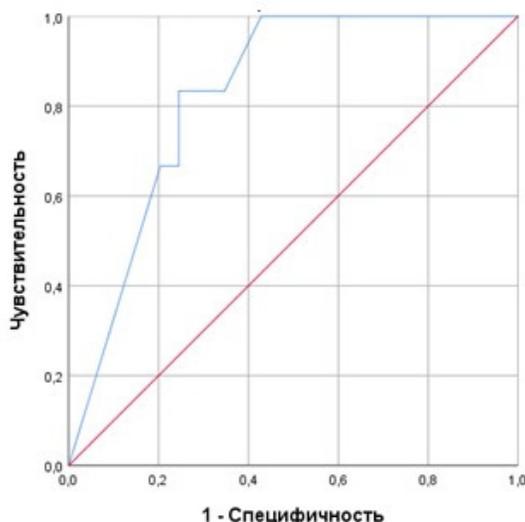


Рис. 3. ROC-кривая в прогностической модели зависимости активности vWF и развития летального исхода в группе эндоваскулярных операций.

Значимость модели — 0,01. Пороговое значение vWF в точке cut-off, определенное с помощью индекса Юдена, — 620%. Таким образом, *при значении vWF, равном или выше точки cut-off (620%), прогнозируется летальный исход*. Чувствительность и специфичность метода — 83,3 и 75,5%, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нами было выявлено, что АГ и активность vWF повышены у пациентов с периферическим атеросклерозом. При этом, они были тем выше, чем более распространенным было поражение артериального русла и тяжелее степень ишемии конечностей. Кроме того, высокая активность vWF регистрировалась у больных, которым выполнялись эндоваскулярные операции и у которых, при этом, в течение последующего года развились острый ИМ и летальный исход.

Ряд опубликованных в последнее время работ также свидетельствует о важной роли vWF у больных с атеросклерозом. Так, T. Nowakowski, et al. (2019) опубликовали результаты исследований, где описали повышение уровня vWF у пациентов с периферическим атеросклерозом, особенно у пациентов в группе рестеноза. Несмотря

на то что ни наше исследование, ни предыдущие испытания не находили четкой ассоциации между vWF и рестенозом у пациентов с периферическим атеросклерозом, T. Nowakowski, et al. не исключают, что повышенные уровни vWF отражают тяжесть эндотелиальной дисфункции и могут влиять на развитие рестеноза [7].

Полученные нами данные по связи повышенных АГ и активности vWF у пациентов с периферическим атеросклерозом, у которых в течение года развились ИМ и/или летальный исход, не противоречат мировым литературным данным, согласно которым vWF рассматривается в качестве важного прогностического маркера развития больших сердечно-сосудистых событий, что, согласно нашему исследованию, справедливо и для пациентов с периферическим атеросклерозом [8]. Роль vWF как предиктора развития ИМ может быть объяснена его биологическими свойствами и эффектами: vWF способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию и защите фактора коагуляции VIII от протеолиза протеином С, тем самым определяя тромбоцитарный и фибриновый компоненты тромбоза.

Таким образом, vWF отражает тяжесть течения периферического атеросклероза и играет важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, в частности, ИМ; vWF может стать потенциальной

терапевтической мишенью, оказывающей влияние на тактику ведения пациентов с мультифокальным атеросклерозом [9–11].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с периферическим атеросклерозом повышены антиген и активность фактора фон Виллебранда, при этом степень их повышения соответствует распространенности поражения артериального русла и тяжести ишемии конечностей с максимальными величинами при многоуровневом поражении артерий нижних конечностей и IV стадии заболевания.

2. Повышенные антиген и активность фактора фон Виллебранда характеризовались развитием инфаркта миокарда и летальных исходов в течение года наблюдения у больных после эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Сувор И.Ю., и др. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 3. С. 450–465. doi: 10.23888/HMJ201973450-465
2. Verhenne S., Denorme F., Libbrecht S., et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice // *Blood*. 2015. Vol. 126, № 14. P. 1715–1722. doi: 10.1182/blood-2015-03-632901
3. Löf A., Müller J.P., Brehm M.A. A biophysical view on von Willebrand factor activation // *Journal of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 233, № 2. P. 799–810. doi: 10.1002/jcp.25887
4. Lopes da Silva M., Cutler D.F. von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells // *Blood*. 2016. Vol. 128, № 2. P. 277–285. doi: 10.1182/blood-2015-10-677054
5. Shepard A.D., Gelfand J.A., Callow A.D., et al. Complement activation by synthetic vascular prostheses // *Journal of Vascular Surgery*. 1984. Vol. 1, № 6. P. 829–838. doi: 10.1016/0741-5214(84)90015-6
6. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013. Т. 19, Прил. С. 1–68.

REFERENCES

1. Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, et al. Endothelium in vivo and in vitro. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):450–65. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ201973450-465
2. Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice. *Blood*. 2015;126(14):1715–22. doi: 10.1182/blood-2015-03-632901

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, исследовательский грант ESVS.
Вклад авторов: Калинин Р.Е., Сучков И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, Мжаванадзе Н.Д. — дизайн и концепция исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование, перевод, Журина О.Н., Климентова Э.А. — сбор и обработка материала, Поваров В.О. — статистическая обработка, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. Budget of Ryazan State Medical University, Grant ESVS.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Contribution of the authors: R.E. Kalinin, I.A. Suchkov — concept and design of the study, editing, N.D. Mzhavanadze — concept and design of the study, collection and processing of the material, statistical processing, writing the text, editing, translation, O.N. Zhurina, E.A. Klimentova — collection and processing of the material, O.V. Povarov — statistical processing, editing.

7. Nowakowski T., Malinowski K.P., Nizankowski R., et al. Restenosis is associated with prothrombotic plasma fibrin clot characteristics in endovascularly treated patients with critical limb ischemia // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019. Vol. 47, № 4. P. 540–549. doi: 10.1007/s11239-019-01826-9
8. Fan M., Wang X., Peng X., et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 72. doi: 10.1186/s12872-020-01375-7
9. Соколов Е.И., Штин С.Р., Баюрова Н.В., и др. Взаимосвязь эндотелина-1, фактора Виллебранда и показателей тромботического статуса при ишемической болезни сердца // *Технологии живых систем*. 2013. Т. 10, № 6. С. 057–064.
10. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, №2. С. 274–282. doi: 10.23888/HMJ201972274-282
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020. Т. 28, № 1. С. 79–87. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87

3. Löf A, Müller JP, Brehm MA. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(2):799–810. doi: 10.1002/jcp.25887
4. Lopes da Silva M, Cutler DF. von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells. *Blood*. 2016;128(2):277–85. doi: 10.1182/blood-2015-10-677054
5. Shepard AD, Gelfand JA, Callow AD, et al. Complement activation by synthetic vascular prostheses. *Journal of Vascular Surgery*.

1984;1(6):829–38. doi: 10.1016/0741-5214(84)90015-6

6. Natsional'nyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(Suppl):1–68. (In Russ).

7. Nowakowski T, Malinowski KP, Nizankowski R, et al. Restenosis is associated with prothrombotic plasma fibrin clot characteristics in endovascularly treated patients with critical limb ischemia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;47(4):540–9. doi: 10.1007/s11239-019-01826-9

8. Fan M, Wang X, Peng X, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*.

2020;20(1):72. doi: 10.1186/s12872-020-01375-7

9. Sokolov EI, Shtin SR, Bayurova NV, et al. Relationship between endothelin-1, von Willebrand factor and platelet status indices in patients with coronary artery disease. *Tekhnologii Zhivyykh Sistem*. 2013;10(6):57–64. (In Russ).

10. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274–82. doi: 10.23888/HMJ201972274-282

11. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79–87. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028179-87

ОБ АВТОРАХ

Калинин Роман Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

***Мжаванадзе Нина Джансуговна**, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;
eLibrary SPIN: 7757-8854, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Журина Ольга Николаевна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>;
e-mail: mail@hemacenter.org

Климентова Эмма Анатольевна, канд. мед. наук;
<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>;
eLibrary SPIN: 5629-9835, e-mail: klimentowa.emma@yandex.ru

Поваров Владислав Олегович, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;
eLibrary SPIN: 2873-1391, e-mail: ecko65@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Roman E. Kalinin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318, e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Igor' A. Suchkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662, e-mail: i.suchkov@rzgmu.ru

***Nina D. Mzhavanadze**, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;
eLibrary SPIN: 7757-8854, e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Ol'ga N. Zhurina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>;
e-mail: mail@hemacenter.org

Emma A. Klimentova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>;
eLibrary SPIN: 5629-9835, e-mail: mail@hemacenter.org

Vladislav O. Povarov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;
eLibrary SPIN: 2873-1391, e-mail: ecko65@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку/Corresponding author