

ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Нурия Хусяиновна Резяпова, Николай Николаевич Крюков, Галина Ивановна Киселева

Кафедра внутренних болезней (зав. – проф. Н. Н. Крюков) ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Росздрава, e-mail: Rezyarova888@mail.ru

Реферат

Изучена зависимость между плазменным уровнем фактора фон Виллебранда, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и липидным спектром у больных артериальной гипертензией различной тяжести. При артериальной гипертензии обнаружено достоверное повышение концентрации фактора Виллебранда в плазме крови по сравнению с таковыми в контрольной группе. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем фактора Виллебранда и толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий, а также сывороточным уровнем липидов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фактор Виллебранда, комплекс «интима-медиа», гиперлипидемия, тромбофилия, атеросклероз.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, величайшая в истории человечества пандемия, поражающая самую активную возрастную группу человечества [4]. Спорадическое повышение АД не создает непосредственной угрозы жизни и здоровью больных, но АГ является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь атеросклеротического происхождения [10]. Значительная часть осложнений АГ обусловлена тромбозом, развивающимся в связи с нарушением регуляции гемостаза. С возрастом меняются число тромбоцитов, выработка антикоагулянтов, что в сочетании с замедлением кровотока и изменениями сосудистой стенки создает предпосылки для тромбоза.

У лиц с АГ продолжительность жизни по сравнению с таковой у здоровых сверстников в среднем на 10 лет меньше, что связано с ранним развитием атеросклероза и как следствие инфарктом миокарда или головного мозга [5, 11]. В связи с этим продолжается поиск факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сравнительно недавно к ним стали относить повышенный уровень в крови фактора Виллебранда (фВ). Предложение

об использовании фВ в качестве маркера повреждения эндотелия было впервые выдвинуто Vonue et al. в 1975 г., которые обнаружили, что повышение уровня фВ коррелирует с распространенностью сосудистого поражения при атеросклерозе [9]. Дальнейшие исследования подтвердили, что уровень фВ представляет собой независимый модифицируемый фактор риска ССЗ [7–9].

В настоящее время установлено, что инфаркт миокарда и цереброваскулярные болезни в большинстве случаев развиваются в результате тромбоза артерий, обусловленного повреждением поверхности атеросклеротической бляшки с обнажением субэндотелиальных структур и активацией адгезивных белков — фВ, коллагена, фибронектина, ламинина, протромбина и др.

Фактор фон Виллебранда — гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками и циркулирующий в крови (концентрация в норме составляет 10 мкг/мл) [6]. В плазме крови фВ образует нековалентный комплекс с VIII фактором свёртывания, который необходим для стабилизации VIII фактора в кровотоке, его участия в образовании тромба и защите от протеолитической инактивации [12]. Другая важная функция фВ — обеспечение адгезии тромбоцитов в месте повреждения эндотелия. Различают два типа секреции фактора: поддерживающую и быструю. Быстрая секреция осуществляется при высвобождении фВ из специальных органелл — телец Weibel-Palade. Триггерами для быстрой секреции служат факторы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ) и воспаления (гистамин, лейкотриены, супероксид-ион, эндотоксины, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и др.). Длительное устойчивое увеличение активности фВ имеет место при остром коронарном синдроме, цирро-

Активность фВ у больных АГ (М ± δ)

Показатели	Обследованные группы			Контрольная группа условно здоровые (n = 30)
	с I степенью АГ (n = 31)	со II (n = 30)	с III (n = 30)	
фВ, %	120,3±21,5*	152,42±27,8*	183,61±35,6*	96,37±17,99
фВ более 120 %	24,56	35,09	40,35	-

* Статистически достоверное различие по сравнению с контрольной группой (p<0,05). То же в табл.2.

зе печени, в послеоперационном периоде, на фоне опухолей, беременности, диабета и гемолитической анемии [1, 2].

Общепринятые концепции патогенеза АГ отводят фВ лишь второстепенную роль в её формировании и в развитии процессов сосудистого ремоделирования.

Целью нашей работы было изучение уровня фВ, толщины интимы-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА) и липидного спектра у больных с различной степенью АГ.

Были обследованы пациенты мужского пола (121 чел.) в возрасте от 36 до 65 лет (в среднем 53,2±5,8 года). 1-ю группу (31) составляли больные АГ I степени, 2-ю (30) – АГ II степени, 3-ю (30) – с АГ III степени. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Всех больных обследовали в условиях стационара в соответствии с диагностическим стандартом, рекомендованным АСС/АНА (2003) и ВНОК (2008). Гипертоническую болезнь диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ (2004)

АГ1-20 на правом плече, преимущественно в утренние часы, в положении больного сидя после 5 минут отдыха трижды в течение 10 минут. В расчет принимали среднее значение из двух последних измерений. Во всех случаях проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование АД с помощью аппарата ТМ-2421 (Япония). Кроме того, всем больным назначалось дуплексное сканирование брахиоцефального ствола (Philips EnVisor). Исследовали общую сонную артерию, ее бифуркацию, наружную и внутреннюю сонные артерии. Технология исследования общих сонных артерий (ОСА) включала сканирование в трех плоскостях – двух продольных (передней и задней) и поперечной с определением толщины комплекса *интима-медиа* (ТИМ).

В течение первых 2 часов после поступления в стационар у больных брали кровь для определения уровня фВ с помощью ристоцетиновой пробы. Ристоцетин (ристомицин) – антибиотик, вызывающий в присутствии фВ агреггацию тромбоцитов; чем выше уровень фВ, тем интен-

Таблица 2.

ТИМ ОСА и липидный спектра у больных АГ (М ± δ)

Показатели	Обследованные группы			Контрольная группа условно (здоровые) (n = 30)
	с I степенью АГ (n = 31)	со II (n = 30)	с III (n = 30)	
ТИМ ОСА, мм	0,93±0,04*	1,11±0,04*	1,22±0,05*	0,70±0,02
ОХ, ммоль/л	4,99±1,18*	5,57±1,20*	5,97±1,06*	4,34±0,88
ТГ, ммоль/л	1,27±0,32*	1,37±0,33*	1,67 ±0,30*	0,85±0,29
ЛПНП, ммоль/л	4,24±0,96*	4,63±1,18*	4,91 ±1,14*	3,60 ±0,51

для исключения вторичной гипертензии. Степень АГ определяли по уровню АД согласно рекомендациям по лечению АГ ВОЗ/МОАГ (1999).

Процедура определения АД была стандартизирована в соответствии с современными рекомендациями [3]. АД измеряли по методу Н.С. Короткова манометром ВР

сивнее происходит агреггация тромбоцитов. В образец крови добавляли 3,8% раствор цитрата натрия в пропорции 1:9, после этого центрифугировали 15 минут при 100 об/мин, при этом отделялась богатая тромбоцитами плазма, которую центрифугировали, но уже на более высоких оборотах – 15 минут при 2000 об/мин.

с последующим замораживанием при температуре -28°C . Концентрацию фВ в плазме венозной крови определяли по степени агрегации тромбоцитов с помощью метода светорассеяния (предложен Борном) на анализаторе AP 2110 (ЗАО «Solar», Минск).

Статистическую обработку производили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для выявления степени связи между показателями с нормальным распределением рассчитывали коэффициент Пирсона, а для показателей с отличным от нормального распределением — коэффициент ранговой корреляции Спирмана. Для сравнения в группах использовали однофазный дисперсионный анализ и критерий Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением. Критерий Краслера—Уолеса и критерий Вилкоксона применялись при сравнении количественных данных, распределение которых отличалось от нормального.

В ходе работы было выявлено, что уровень фВ у обследованных достоверно коррелирует с тяжестью АГ (табл. 1). У больных АГ I степени величина фВ составляла 120,3%, II и III степени — 152,42% и 183,61% соответственно. Уровень фВ более 120% в I-й группе регистрировался у 24,6% больных, во 2-й — у 35%, в 3-й — у 40,4% ($p < 0,05$). Высокие показатели фВ сочетались с нарастанием величины ТИМ ОСА (табл. 2). Выявлена положительная корреляция между ТИМ ОСА и плазменной концентрацией фВ ($r = 0,7$; $p < 0,05$). Имели место статистически достоверные различия показателей липидного спектра у больных АГ I, II, III степени по сравнению с контролем. Наиболее высокий уровень был зафиксирован у больных АГ III степени.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления повышенного (свыше 120% от нормы) уровня фактора фон Виллебранда коррелирует с клинической выраженностью тяжести артериальной гипертензии.

2. Повышение активности плазменного фВ у больных АГ может служить предиктором ремоделирования сосудов.

3. Положительная корреляция между ТИМ ОСА и уровнем фВ в плазме крови у больных АГ свидетельствует об участии этого гликопротеина в развитии атеросклероза сонных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тенюков И.К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995. — 243 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1988.
3. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. — Самара: Перспектива, 2002. — 160 с.
4. Козлова Т.В. // Клиническая медицина. — 2005. — № 2. — С. 9—12.
5. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. // Сердце. — 2004. — Т.3. — № 5. — С.262—266.
6. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. // Рос. кард. журнал. — 2006. — № 5(61). — С.82—87.
7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. — М.: Спорт и культура, 1999. — 464 с.
8. Фермиллен Ж., Ферстрате М. Тромбозы. — М.: Медицина, 1986. — 336 с.
9. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. // Factor VIII complex and endothelial damage // Lancet. — 1975. — Vol.17. — P.1430—1436.
10. de Simone G. // Hypertension. — 2006. — Vol. 47(2). — P. 162—167.
11. Sadler JE. Von Willebrand factor // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 266. — P.22777—22784.
12. Mannucci P.M. Von Willebrand factor a marker of Endothelial Damage? // Arteriosclerosis, Trombosis and Vascular Biologi. — 1998. — Vol. 18. — P.1359—1362.

Поступила 03.02.09.

VON WILLEBRAND FACTOR AND THE THICKNESS OF INTIMA-MEDIA COMPLEX OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.Kh. Rezyarova, N.N. Kryukov, G.I. Kiseleva

Summary

Studied was the relationship between the plasma levels of von Willebrand factor, the thickness of the intima-media complex of carotid arteries and lipid profile in hypertensive patients with varying severity. In arterial hypertension a significant increase of the concentration of von Willebrand factor in plasma was noted compared with those in the control group. Revealed was a statistically significant correlation between the level of von Willebrand factor and the thickness of the intima-media complex of common carotid arteries, as well as with the serum level of lipids.

Key words: arterial hypertension, von Willebrand factor, intima-media complex, hyperlipidemia, thrombophilia, atherosclerosis.