

## 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 агрегацию 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 агрегация 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  $-28^{\circ}\text{C}$ . 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, Thrombosis 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.